

109

THÈSE

présentée

à la

FACULTÉ des SCIENCES d'ORSAY

Université de PARIS XI

pour obtenir le ^{titre}~~grade~~ de

DOCTEUR d'UNIVERSITÉ

par Christiane CONREUR née HERZ



Alcaloïdes, Stéroïdes ^{ET} Triterpènes
tétracycliques ^{DES} graines ^{DE} *Funtumia*
latifolia Stapf ^{ET DE} *Holarrhena floribunda*
(G. Don) Dur. & Schinz.
Synthèses ^{DES} iréhdiamines

soutenue le 14 MAI 1971 devant la Commission d'Examen :

MM

S. DAVID

Président

M-M. JANOT

Examineurs

M. FETIZON

THÈSE

présentée

à la

FACULTÉ des SCIENCES d'ORSAY

Université de PARIS XI

pour obtenir le ^{titre}~~grade~~ de

DOCTEUR d'UNIVERSITÉ

par Christiane CONREUR née HERZ



Alcaloïdes, Stéroïdes ^{ET} Triterpènes
tétracycliques ^{DES} graines ^{DE} *Funtumia*
latifolia Stapf ^{ET DE} *Holarrhena floribunda*
(G. Don) Dur. & Schinz.
Synthèses ^{DES} iréhdiamines

soutenue le 14 MAI 1971 devant la Commission d'Examen :

MM

S. DAVID

Président

M-M. JANOT

Examineurs

M. FETIZON



A MONSIEUR SERGE DAVID

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider le jury de cette thèse

A MONSIEUR MARCEL FETIZON

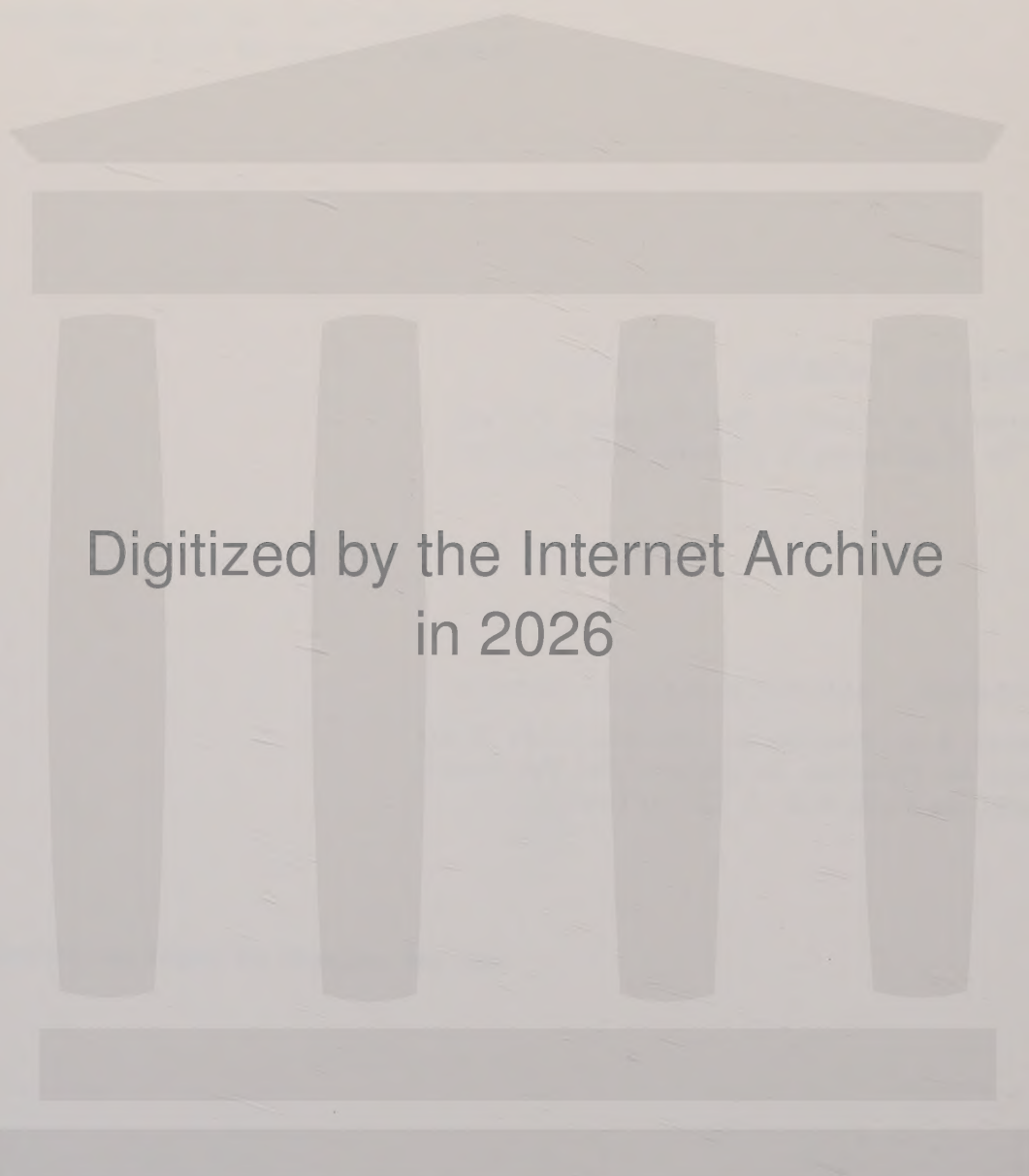
Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay
Maître de Conférence à l'Ecole Polytechnique

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances
Naturelles du C. N. R. S. à Gif s/Yvette

qui ont accepté de juger ce travail

En témoignage de respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556020_0012

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Académie des Sciences

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances
Naturelles du C. N. R. S.

qui m'a permis de préparer ce travail
et m'a toujours témoigné ses marques
de bienveillance

En témoignage de profond respect et de reconnaissance.

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur de Recherche au C.N.R.S.
Sous-Directeur de l'Institut de Chimie
des Substances Naturelles du C.N.R.S.

qui m'a accueillie dans son laboratoire
avec bienveillance, m'a confié le sujet
de cette thèse et m'a fait profiter de sa
grande compétence scientifique

En témoignage de très profonde reconnaissance
et de sincère attachement.

A MONSIEUR ANDRE CAVE

Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie

qui m'a dirigée dans ce travail avec
amitié et compétence

En témoignage d'amitié très sincère.

EN HOMMAGE A TOUS LES MIENS

AVANT-PROPOS

Lorsqu'il y a quinze ans, le 1^{er} Novembre 1955, j'entrais au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, celui-ci, sous la direction du Professeur M.-M. JANOT, s'était acquis une réputation justifiée dans la chimie des alcaloïdes.

Les recherches entreprises sur les alcaloïdes des Yohimbe et du Pseudo-cinchona africana par M. R. GOUTAREL s'étaient étendues aux alcaloïdes indoliques en général et justifiaient un examen systématique de nombreuses plantes appartenant, en particulier, à la famille des Apocynacées. Mon apprentissage d'aide-chimiste, confié à M. GOUTAREL, fut tout naturellement orienté vers cet examen systématique et consista, tout d'abord, en un "screening" des nombreuses plantes que le laboratoire recevait d'Afrique. C'est ainsi que j'ai contribué à la découverte des alcaloïdes des Voacanga ⁽¹⁾ dont certains appartiennent au groupe très important des alcaloïdes bis-indoliques.

Peu de temps après, l'étude des feuilles du Funtumia latifolia conduisit à l'isolement de la funtumine et de la funtumidine ⁽²⁾. Ces nouveaux stéroïdes aminés dérivés du prégnane présentaient un grand intérêt et leur découverte coïncidait pratiquement avec la création de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. à Gif-sur-Yvette, dont le Professeur M.-M. JANOT devenait l'un des Directeurs.

Ayant suivi Messieurs JANOT et GOUTAREL à Gif-sur-Yvette, j'y ai continué l'examen systématique des plantes à alcaloïdes stéroïdiques, apportant ma contribution à l'étude de l'Holarrhena floribunda ⁽³⁾, de l'Holarrhena antidysenterica ⁽⁴⁾, du Malouetia bequaertiana ⁽⁵⁾, ainsi qu'à de nombreuses autres plantes de la famille des Apocynacées.

L'essentiel des recherches sur les alcaloïdes des Apocynacées a été exposé dans une monographie rédigée par R. GOUTAREL ⁽⁶⁾ et il y est fait mention, dans les conclusions, de l'intérêt présenté par une étude de la biosynthèse des stéroïdes aminés dont les différentes étapes se dégagent nettement de l'ensemble des résultats obtenus par les chercheurs de l'I. C. S. N.

Il est curieux de noter que, dans la plupart des travaux sur les plantes à alcaloïdes stéroïdiques de la famille des Apocynacées, peu de place ait été consacrée à l'analyse des graines de ces plantes, bien qu'il soit connu que, par exemple, les graines d'H. antidysenterica (graines d'Anderjow) sont riches en conessine. Les graines contenant, en plus des alcaloïdes, une huile abondante, il était fort intéressant d'étudier les stérols et triterpènes éventuellement contenus dans l'insaponifiable de cette huile afin d'envisager les rapports biogénétiques pouvant exister entre les stérols végétaux et les stéroïdes aminés.

Ceci pour répondre à une question posée par le Professeur M. FETIZON à la suite de l'exposé sur les alcaloïdes stéroïdiques des Paravallaris, fait par M. M.-M. JANOT au Colloque International sur la Phytochimie et les Plantes Médicinales des Terres du Pacifique ⁽⁷⁾.

C'est pourquoi Monsieur GOUTAREL m'a confié l'étude des graines de deux Apocynacées africaines : le Funtumia latifolia (Stapf) et l'Holarrhena floribunda (G. Don) Dur et Schinz.

Bien que ces deux plantes soient classées dans deux sous-familles différentes, les Echitoïdées et les Plumieroidées, les alcaloïdes qu'elles renferment présentent une parenté telle que les phytochimistes sont tentés de les rapprocher l'une de l'autre.

Ce travail ne constitue pas une étude sur la biogénèse des alcaloïdes stéroïdiques, mais la mise au point des méthodes de séparation et d'identification des stérols et des alcaloïdes qui doit obligatoirement précéder l'utilisation de précurseurs marqués qui sera, nous l'espérons, faite prochainement dans notre laboratoire.

Je ne saurais commencer l'exposé de ce travail sans remercier :

- La Direction du C.N.R.S. qui m'a autorisée à mener à bien ce travail de thèse ;
- M. J. RENARD, Directeur de l'Omnium Chimique à Bruxelles, qui nous a aimablement procuré les graines de F. latifolia et de H. floribunda utilisées dans ce travail ;
- Le service de Photographie du Groupe des Laboratoires de Gif s/Yvette pour l'exécution des diapositives et l'impression de cette thèse ;
- Les services de R.M.N. et de spectrométrie de masse de l'I.C.S.N. pour l'exécution des différents spectres ;
- Le service de Microanalyse du C.N.R.S. à Gif s/Yvette pour les analyses ;

Je tiens particulièrement à remercier M. P. LONGEVIALLE pour les conseils qu'il m'a donnés dans l'interprétation des spectres de masse, Mme F. KHUONG-HUU, MM. Q. KHUONG-HUU, M. LEBOEUF et F.X. JARREAU pour leurs conseils en ce qui concerne les synthèses des irehdiamines, ainsi que MM. G.P. WANNIGAMA et L. DJAKOURE pour leur aide précieuse au cours de ces synthèses.

Une partie de ce travail a été réalisée en collaboration avec les Professeurs CHARLES (Yaoundé) et OURISSON (Strasbourg) auxquels nous adressons nos sincères remerciements.

Que tous mes camarades de laboratoire de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et de la Faculté de Pharmacie de Paris soient remerciés pour l'aide et les conseils qu'ils m'ont apportés avec compétence et bonne humeur.

Ce travail sera exposé selon le plan suivant :

	AVANT-PROPOS	p 1
	PARTIE THEORIQUE	
Chapitre I	Généralités sur les genres <u>Funtumia</u> et <u>Holarrhena</u> Alcaloïdes des <u>Funtumia</u> Alcaloïdes des <u>Holarrhena</u>	p 5
Chapitre II	Extraction et caractérisation des alcaloïdes Extraction des graines du <u>Funtumia latifolia</u> • Séparation et caractérisation des alcaloïdes Extraction des graines de l' <u>Holarrhena floribunda</u> • Séparation et caractérisation des alcaloïdes	p 17
Chapitre III	Synthèses des irhediamines	p 27
Chapitre IV	Etude de l'insaponifiable de l'huile des graines de <u>Funtumia</u> et d' <u>Holarrhena floribunda</u> • Séparation et caractérisation des triterpènes et stérols	p 37
	CONCLUSION	p 47
	PARTIE EXPERIMENTALE	p 51
	BIBLIOGRAPHIE	p 75

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS SUR LES GENRES FUNTUMIA ET HOLARRHENA

Famille : Apocynacées

Sous-famille : Echitoïdées

Sous-tribu : Kibatalinées

GENRE FUNTUMIA Stapf, comprend trois espèces africaines ;

ESPECES FUNTUMIA AFRICANA (Benth.) Stapf, arbre que l'on rencontre surtout en Afrique Equatoriale (Congo). Son étude chimique a été faite par JANOT, GOUTAREL et KHUONG-HUU (8).

FUNTUMIA LATIFOLIA (Stapf) Stapf, arbre de l'Afrique Occidentale, très répandu dans toute la région des grandes forêts en Guinée, Libéria, Côte d'Ivoire, Ghana, etc... C'est des feuilles de cet arbre qu'ont été isolées la funtumine et la funtumidine (9,10). L'étude des écorces a fait l'objet de recherches dans notre laboratoire (11,12). L'étude des graines de cette espèce fait partie du présent travail.

FUNTUMIA ELASTICA (Preuss) Stapf, arbre des grandes forêts de l'Afrique Equatoriale et Occidentale, moins fréquent que F. latifolia. Son latex fournissait le caoutchouc de l'Ireh. Les feuilles, les écorces et les racines de cette espèce ont été étudiées dans notre laboratoire (2, 13,14). Les graines font l'objet d'une étude du Professeur CHARLES et de H. HENTCHOYA, au Cameroun, en liaison avec notre laboratoire (15).

ALCALOIDES DU FUNTUMIA AFRICANA (Benth.) Stapf

<u>Feuilles</u>	Funtuphyllamine A	<u>1</u>	(2, 8)
	Funtuphyllamine B	<u>2</u>	(2, 8)
	Funtuphyllamine C	<u>3</u>	(2, 8)
	Funtumafrine B	<u>4</u>	(2, 8)
	Funtumafrine C	<u>5</u>	(2, 8)

ALCALOIDES DU FUNTUMIA LATIFOLIA (Stapf) Stapf

<u>Feuilles</u>			<u>Graines</u>		
Funtumine	9	(R=H) (9, 10)	Irehdiamine A	30	*
Funtumidine	<u>10</u>	(9, 10)	Irehdiamine B	<u>31</u>	*
<u>Graines</u>			Irehdiamine C	<u>32</u>	*
Holafébrine	6	(17)	Irehdiamine D	<u>33</u>	*
Irehamine	<u>7</u>	(17)	Irehdiamine H	<u>37</u>	*
Chonemorphine	<u>26</u>	(17)	Irehdiamine I	<u>38</u>	*
Funtudiamine A	<u>27</u>	(17)	Epi-irehdiamine F	<u>39</u>	*
Funtudiamine B	<u>29</u>	(17)	Dihydro-irehdiamine A	<u>25</u>	*
Dictyophlébine	<u>28</u>	(17)	Holarrhimine	<u>41</u>	*
Irehdiamine A	<u>30</u>	(17)	* Présent travail		
Irehdiamine E	<u>34</u>	(17)			
Latifoline	<u>49</u>	(17)			
Norlatifoline	<u>50</u>	(17)			
Funtuline	<u>51</u>	(17)			
Latifoline	<u>52</u>	(17)			
Funtudiénine	<u>55</u>	(19)			
Funtessine	<u>60</u>	(18)			

ALCALOIDES DU FUNTUMIA ELASTICA (Preuss) Stapf

<u>Feuilles</u>			<u>Graines</u>		
Irehamine	7	(2, 16)	Irehdiamine A	30	(15)
Irehine	<u>8</u>	(2, 16)	Irehdiamine B	<u>31</u>	(15)
Irehdiamine A	<u>30</u>	(13)	Irehdiamine C	<u>32</u>	(15)
Irehdiamine B	<u>31</u>	(13)	Irehdiamine D	<u>33</u>	(15)
Conkurchine	<u>46</u>	(14)	Holarrhimine	<u>41</u>	(15)
			Conkurchine	<u>46</u>	(15)

Sous-famille : Plumieroidées

Tribu : Alstoniées

Sous-tribu : Holarrheninées

GENRE

HOLARRHENA R. Br. : ce genre comprend 7 à 8 espèces constituées par de petits arbres ou arbustes buissonnants originaires de l'Afrique tropicale, de l'Est Asiatique et de Java.

SECTION

EUHOLARRHENA A. DC

• HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (L.) Wall. : cette plante jouit de toute antiquité aux Indes d'une grande réputation comme antidiysentérique. On utilise les graines connues sous le nom de graines d'Anderjow, et les écorces ou écorces de Conessie. Son étude chimique a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux ⁽⁶⁾. De nombreux amino-glyco-stéroïdes ont été isolés des feuilles de cette espèce ^(20,21).

• HOLARRHENA FEBRIFUGA Klotzsch. : arbuste originaire de l'Afrique du Sud : Congo, Rhodésie, Ouganda, Tanganyika, Mozambique et Nyassaland. Nous avons retiré des écorces de cette espèce un stéroïde aminé, l'holafébrine, hydroxy-3 β amino-20 α prégnène-5, ⁽²²⁾, dont la synthèse chimique fait l'objet de ce travail.

• HOLARRHENA ANGUSTATA Pierre, HOLARRHENA CRASSIFOLIA Pierre, HOLARRHENA CURTISII King et Gamble, HOLARRHENA MITIS R. Br. : arbustes de l'Est Asiatique. De nouveaux amino-glyco-stéroïdes ont été isolés des feuilles de H. curtisii ⁽²³⁾, originaire de Malaisie et de H. mitis de Ceylan ⁽²⁴⁾.

• HOLARRHENA CONGOLENSIS Stapf : cette espèce congolaise est caractérisée par la présence de l'holarrhénine ⁽²⁵⁾.

SECTION

ALEPIS A. DC

• HOLARRHENA FLORIBUNDA (G. Don) Dur. et Schinz. : cette espèce, très répandue en Afrique Occidentale, est utilisée au Sénégal sous le nom de Séoulou, comme diurétique. D'après PLANCHON ⁽²⁶⁾, les écorces de cet Holarrhena seraient employées contre la dysentérie.

Les espèces H. africana A. DC. et H. wulfsbergii Stapf sont, aujourd'hui, confondues avec H. floribunda. Cependant, des différences notables ayant été constatées dans la constitution chimique des feuilles des Holarrhena africains récoltés dans diverses régions, il apparaît souhaitable de rétablir certaines espèces pour des raisons de taxinomie chimique.

L'étude des graines d'un H. floribunda authentique récolté en Côte d'Ivoire fait partie de ce travail.

ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA (Roxb.) Wall.

Feuilles			Ecorces		
Kurchiline	<u>18</u>	(4, 42)	Conessine	<u>62</u>	(27, 28)
Kurchiphyllamine	<u>19</u>	(4, 42)	Conessimine	<u>63</u>	(29, 30, 31)
Kurchiphylline	<u>20</u>	(4, 42)	Isoconessimine	<u>64</u>	(31, 39)
Kurchaline	<u>21</u>	(4, 42)	Conamine	<u>65</u>	(31, 33)
Holadysine	<u>22</u>	(4, 42)	Conimine	<u>66</u>	(31, 39)
Holadysamine	<u>23</u>	(4, 42)	Conarrhimine	<u>67</u>	(31, 33)
Holantosine A	<u>77</u>	(20)	Hydroxy-7 α conessine	<u>69</u>	(34)
Holantosine B	<u>78</u>	(20)	Hydroxy-7 β conessine	<u>70</u>	(34)
Holantosine C	<u>79</u>	(61)	Conkuressine	<u>68</u>	(32)
Holantosine D	<u>80</u>	(61)	Dihydroconessine	<u>56</u>	(32)
Holarosine A	<u>81</u>	(61)	Dihydroisoconessimine	<u>57</u>	(57)
			3 α -diméthylamino-5 α		
			conanine	<u>58</u>	(58)
			Kurchollessine	<u>61</u>	(59)
			Conkurchine	<u>46</u>	(35, 36)
			Conessidine	<u>47</u>	(35)
			Holonamine	<u>71</u>	(34)
			Irehdiamine B		
			(kurchamine)	<u>31</u>	(56)
			Irehdiamine C		
			(kurchimine)	<u>32</u>	(56)
			Irehdiamine I		
			(kurchessine)	<u>38</u>	(37, 38)
			α -kurchessine	<u>40</u>	(37, 38)
			holarrhimine	<u>41</u>	(29, 30)
			Monométhylholarrhimine I	<u>43</u>	(37)
			Monométhylholarrhimine II	<u>42</u>	(37)
			Tétraméthylholarrhimine	<u>44</u>	(37)
			Holarrhidine	<u>45</u>	(40)
Graines					
Conessine	<u>62</u>	(39)			
Conessimine	<u>63</u>	(39)			
Isoconessimine	<u>64</u>	(39)			
Conimine	<u>66</u>	(39)			
Holarrhimine	<u>41</u>	(39)			
Gluco-alkaloïde		(41)			

ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA FLORIBUNDA (G. Don) Dur. et Schinz.

Feuilles			Ecorces		
Holaphyllamine	<u>12</u>	(50)	Conessine	<u>62</u>	(43, 45)
Holaphylline	<u>13</u>	(50)	Conessimine	<u>63</u>	(45)
Méthylholaphylline	<u>14</u>	(52)	Isoconessimine	<u>64</u>	(45, 46, 47, 48)
Holamine	<u>11</u>	(51)	Conamine	<u>65</u>	(46)
Funtumine	<u>9</u> (R=H) **		Conimine	<u>66</u>	(46)
Dihydroholaphyllamine	<u>17</u>	(52)	Conkurchine	<u>46</u>	(45, 46)
Holaphyllidine	<u>15</u>	(52)	Holaline	<u>59</u>	(46)
Holaphyllinol	<u>16</u>	(52)	Holaromine	<u>72</u>	(46)
Triacanthine	<u>24</u>	(50)	Irehdiamine A	<u>30</u>	(46)
			Holadiénine	<u>53</u>	(50)
			Holarrhimine	<u>41</u>	(45)
			Holarrhénine	<u>73</u>	(46, 47, 48)
			Holarrhéline	<u>74</u>	(46)
			Holarrhétine	<u>75</u>	(49)
			Holafrine	<u>76</u>	(49)
Graines					
Conessine	<u>62</u>	(45, 47, 48)			
Conamine	<u>65</u>	*			
Isoconessimine	<u>64</u>	*			
Conarrhimine	<u>67</u>	*			

ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA FEBRIFUGA Klotzsch

<u>Feuilles</u>			<u>Ecorces</u>		
Holamine	<u>11</u>	**	Conessine	<u>62</u>	(31)
Funtumine	9 (R=H)	**	Bases Nor		(31)
Triacanthine	<u>24</u>	**	Holafébrine	<u>6</u>	(22)

ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA CONGOLENSIS Stapf

<u>Ecorces</u>		
Conessine	<u>62</u>	(25)
Holarrhénine	<u>73</u>	(25)

ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA WULFSBERGII Stapf

<u>Feuilles</u>			<u>Ecorces</u>		
Triacanthine	<u>24</u>	(60)	Conessine	<u>62</u>	**
Funtumine	9 (R=H)	(60)	Conessimine	<u>63</u>	**
Bokitamine	9 (R:OH)	(60)	Isoconessimine	<u>64</u>	**
Holamine	<u>11</u>	(60)			
Holaphyllamine	<u>12</u>	**			

ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA MITIS R. Br.

<u>Feuilles</u>			<u>Ecorces</u>		
Mitiphylline	<u>82</u>	(24)	Conessine	<u>62</u>	(53)
			Bases Nor		(53)
			Holarrhimine	<u>41</u>	**
			Monométhylholarrhimine	II <u>43</u>	**
			Holafébrine	<u>6</u>	**

ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA CURTISII King et Gamble

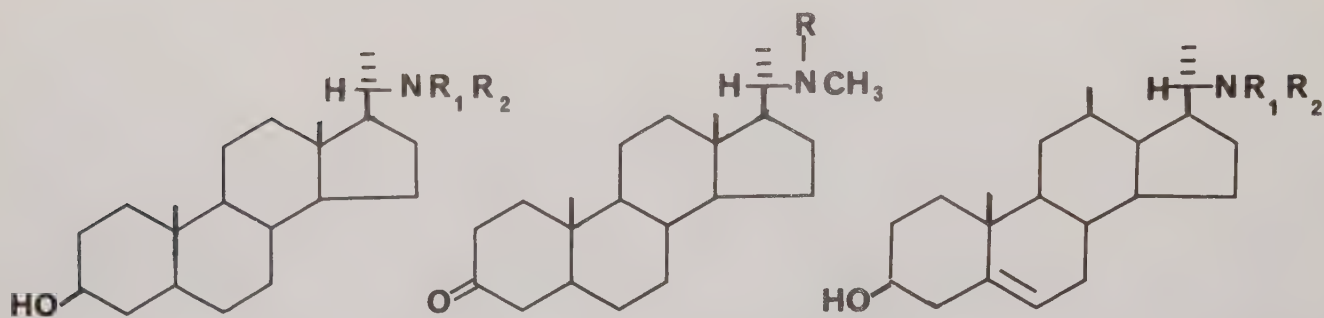
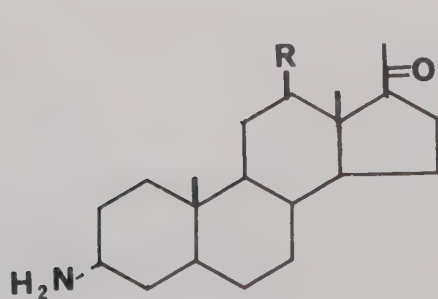
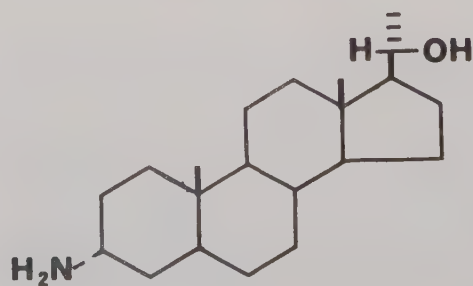
<u>Feuilles</u>			<u>Ecorces de racines</u>		
Holacurtine	<u>83</u>	(23)	Conessine	<u>62</u>	**
Holacurténine	<u>84</u>	(23)	Holafébrine	<u>6</u>	**
			Hydroxy-11 α holadiénine	<u>54</u>	**
			Irehdiamine B	<u>31</u>	**

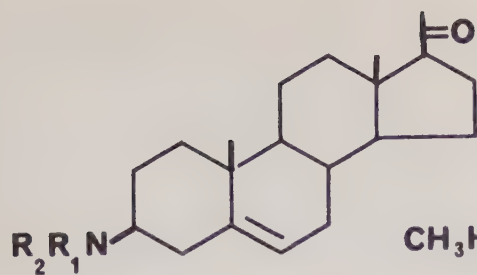
ALCALOIDES DE L'HOLARRHENA CRASSIFOLIA Pierre

<u>Feuilles</u>			<u>Ecorces</u>		
Conkurchine	<u>46</u>	**	Conessine	<u>62</u>	(54)
N-3 formyl conkurchine	<u>48</u>	**			
Holaphylline	<u>13</u>	**			
Conessidine	<u>47</u>	**			
Holaphyllamine	<u>12</u>	**			
Holafébrine	<u>6</u>	**			

* Présent travail

** Travaux non publiés

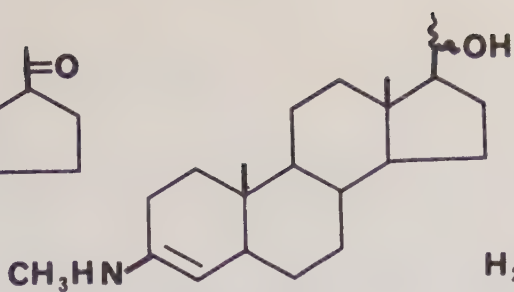
1 $R_1=R_2=H$ 2 $R_1=H ; R_2=CH_3$ 3 $R_1=R_2=CH_3$ 4 $R=H$ 5 $R=CH_3$ 6 $R_1=R_2=H$ 7 $R_1=H ; R_2=CH_3$ 8 $R_1=R_2=CH_3$ 910



12 $R_1=R_2=H$

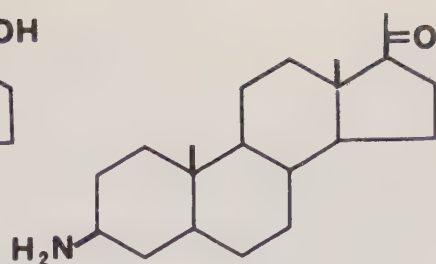
13 $R_1=H ; R_2=CH_3$

14 $R_1=R_2=CH_3$

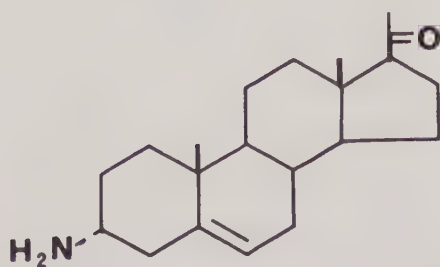


15 20S

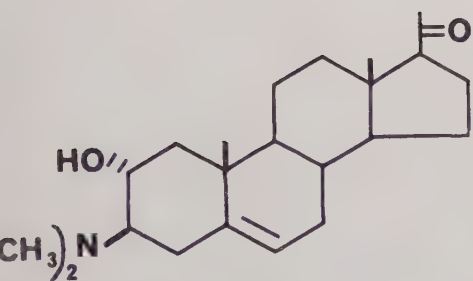
16 20R



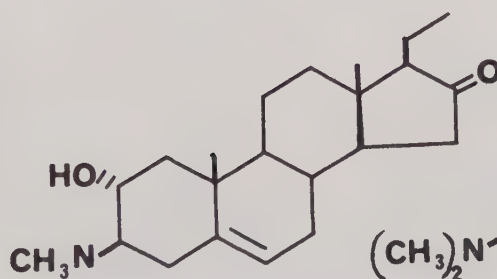
17



11

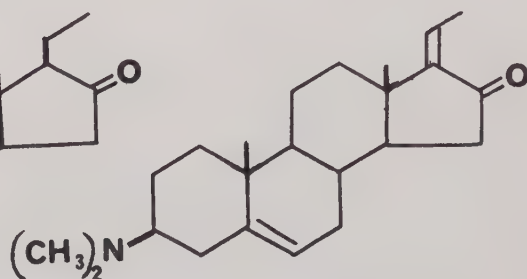


18

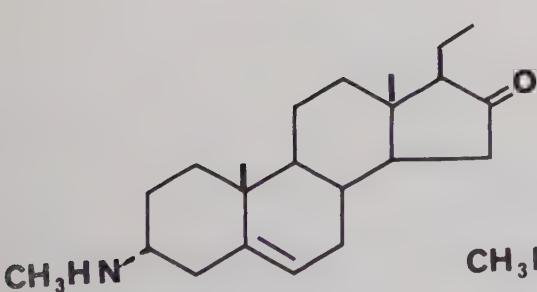


19 $R=H$

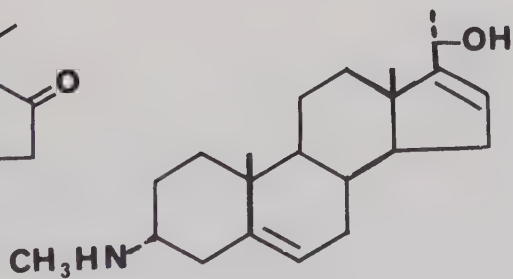
20 $R=CH_3$



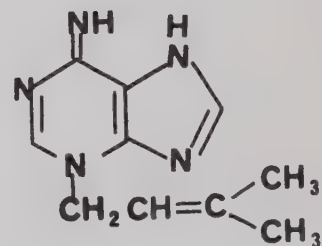
21



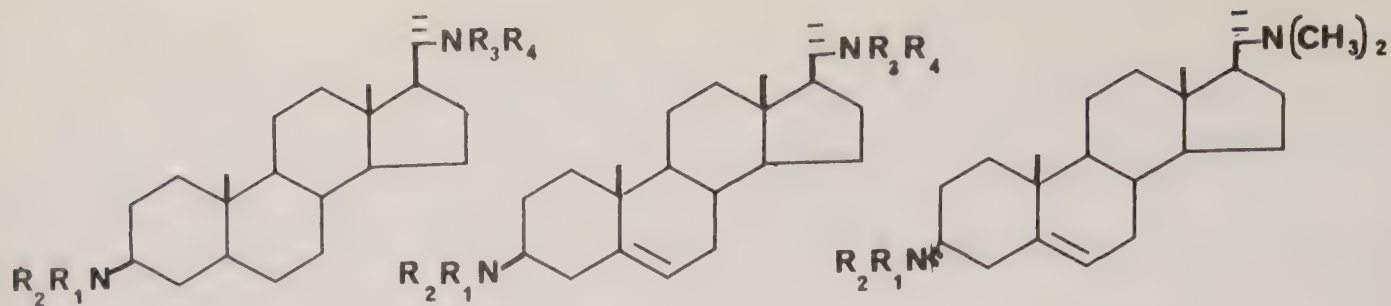
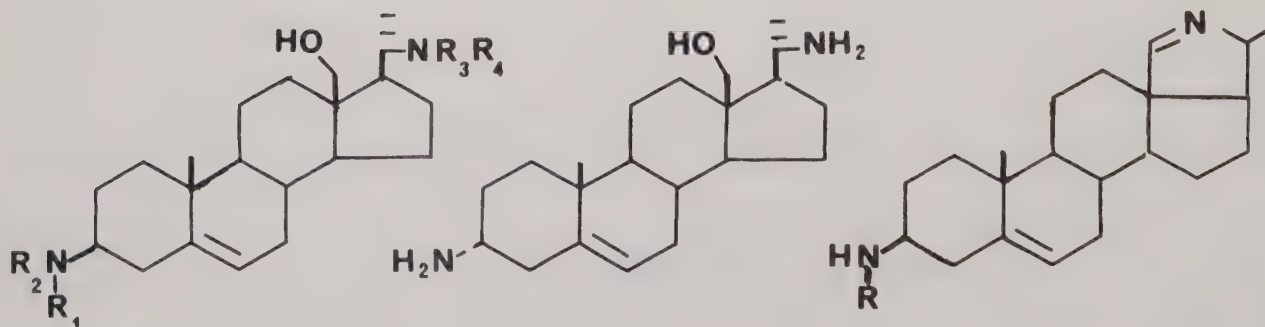
22

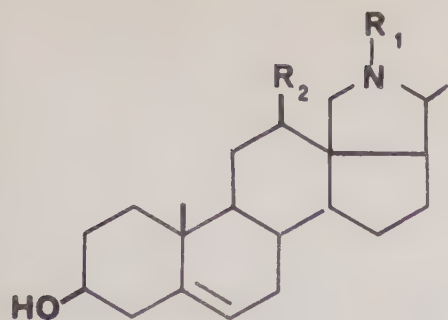


23



24

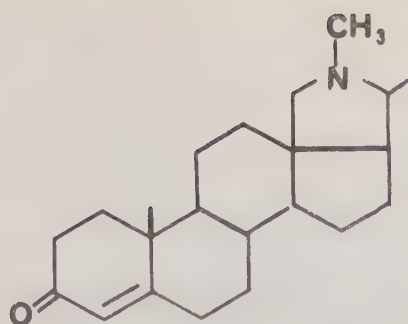
25 $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ 26 $R_1=R_2=H$; $R_3=R_4=CH_3$ 27 $R_1=R_2=CH_3$; $R_3=R_4=H$ 28 $R_1=H$; $R_2=R_3=R_4=CH_3$ 29 $R_1=R_2=R_3=CH_3$; $R_4=H$ 30 $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ 31 $R_1=CH_3$; $R_2=R_3=R_4=H$ 32 $R_1=R_2=R_3=H$; $R_4=CH_3$ 33 $R_1=R_3=H$; $R_2=R_4=CH_3$ 34 $R_1=R_2=CH_3$; $R_3=R_4=H$ 35 $R_1=R_2=H$; $R_3=R_4=CH_3$ 36 $R_1=R_2=R_3=CH_3$; $R_4=H$ 37 $R_1=H$; $R_2=R_3=R_4=CH_3$ 38 $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$ 39 $R_1=R_2=H$ 40 $R_1=R_2=CH_3$ 41 $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ 42 $R_1=CH_3$; $R_2=R_3=R_4=H$ 43 $R_1=R_2=R_3=H$; $R_4=CH_3$ 44 $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$ 4546 $R=H$ 47 $R=CH_3$ 48 $R=CHO$



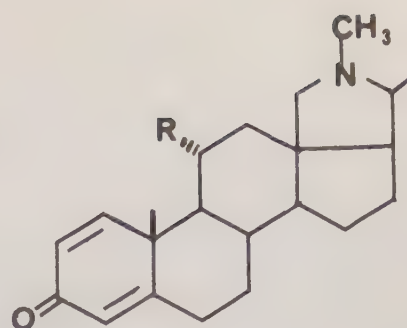
49 $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$

50 $R_1 = R_2 = \text{H}$

51 $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{OH}$

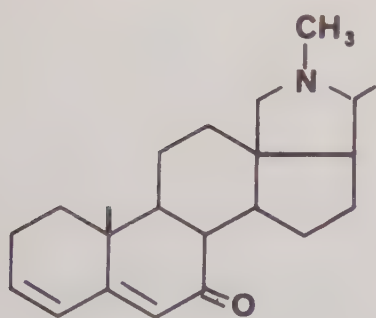


52

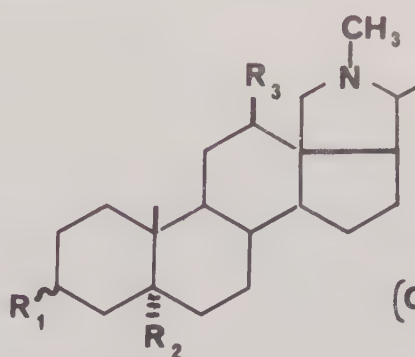


53 $R = \text{H}$

54 $R = \text{OH}$



55



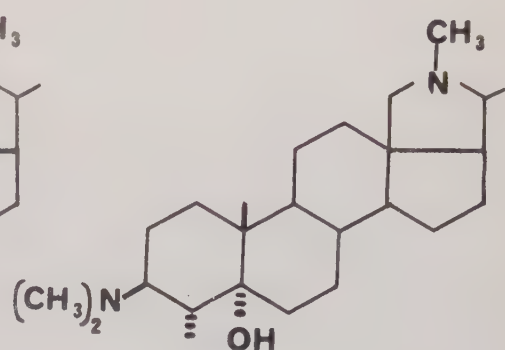
56 $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2 - 3\beta$; $R_2 = R_3 = \text{H}$

57 $R_1 = \text{NHCH}_3 - 3\beta$; $R_2 = R_3 = \text{H}$

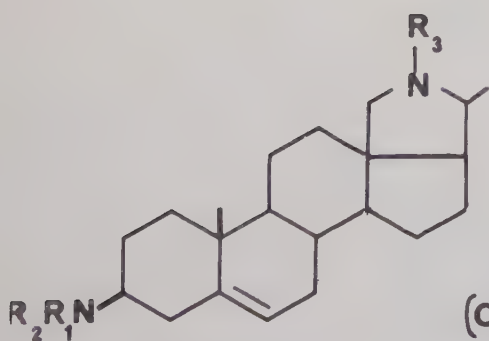
58 $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2 - 3\alpha$; $R_2 = R_3 = \text{H}$

59 $R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2 - 3\beta$; $R_2 = \text{OH}$; $R_3 = \text{H}$

60 $R_1 = \text{NH}_2 - 3\beta$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OH}$



61



62 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

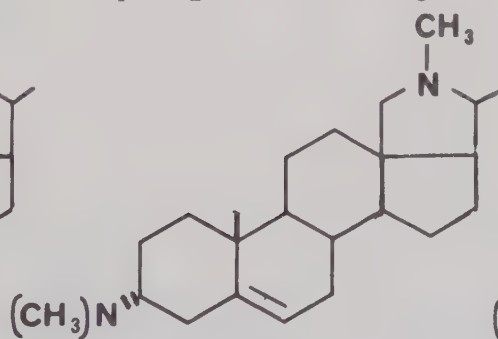
63 $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$

64 $R_1 = \text{H}$; $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

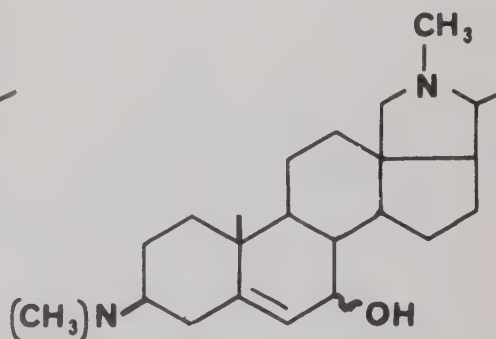
65 $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{CH}_3$

66 $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$

67 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

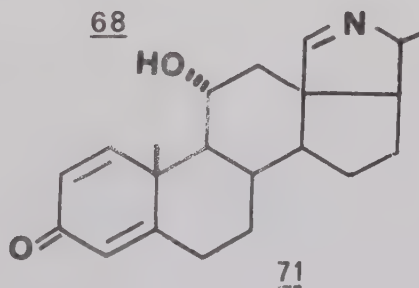


68

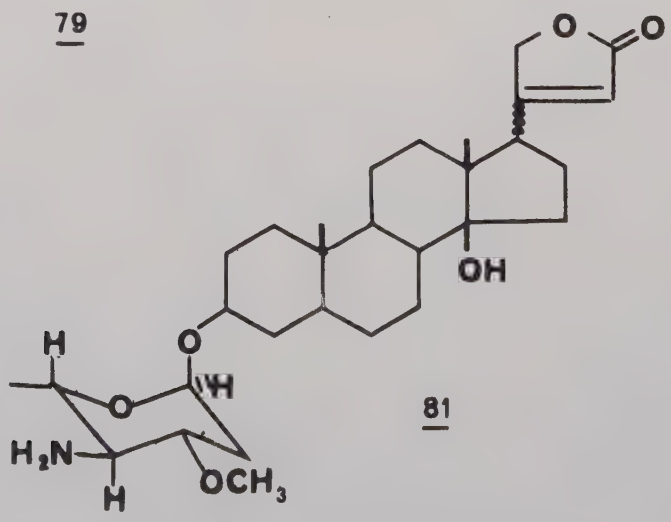
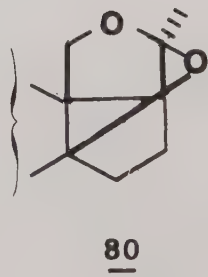
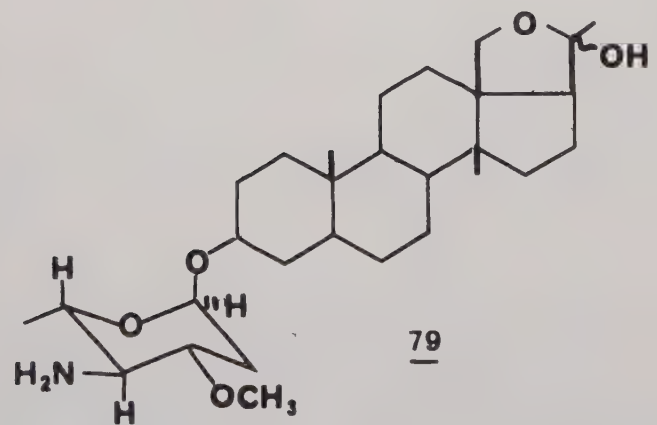
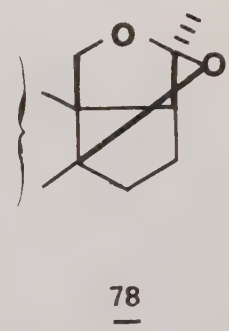
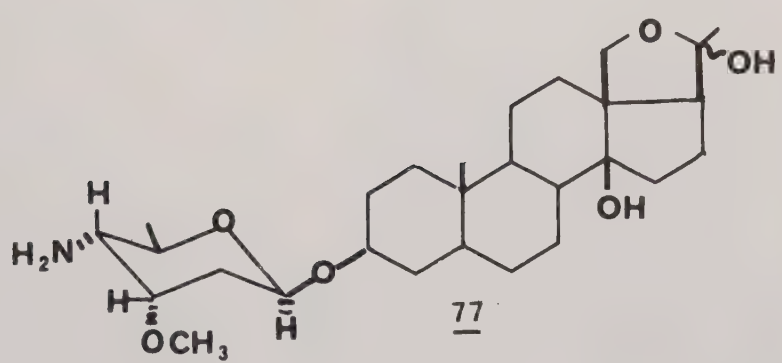
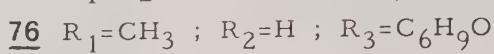
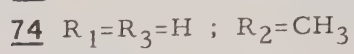
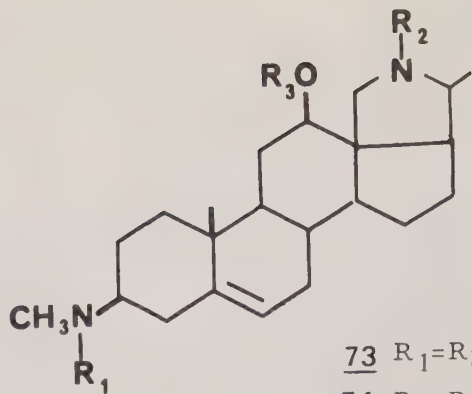
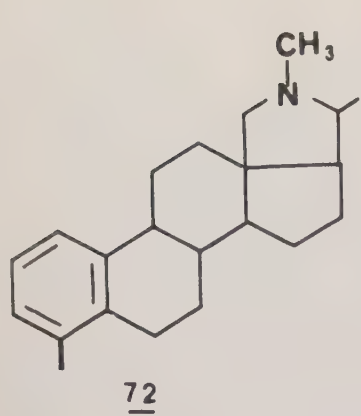


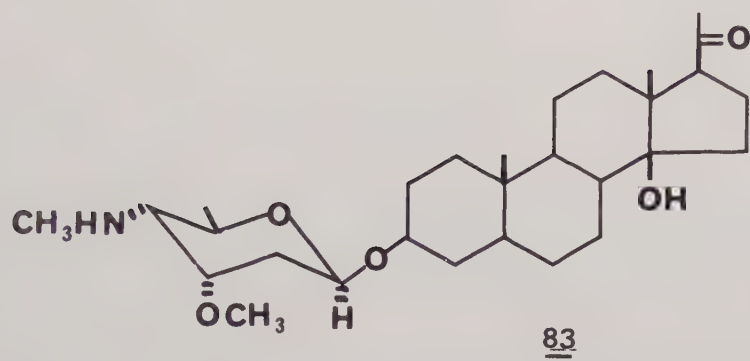
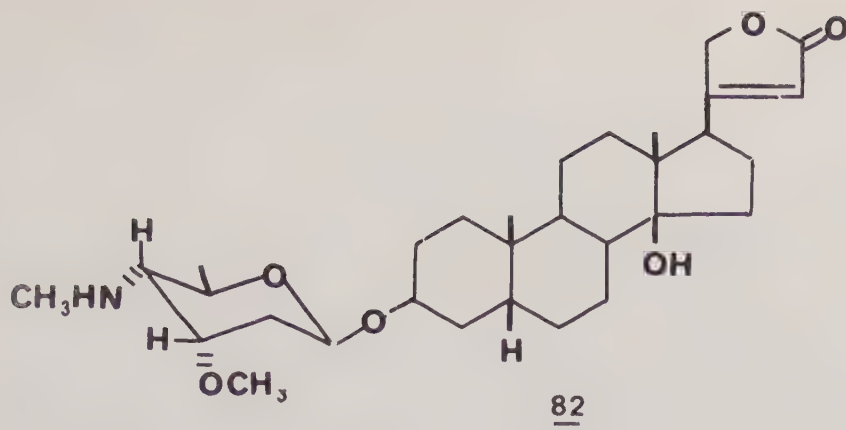
69 $\text{OH} - 7\alpha$

70 $\text{OH} - 7\beta$



71





CHAPITRE II

EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DES ALCALOÏDES

GRAINES DU FUNTUMIA LATIFOLIA

Bien que les graines de F. africana (Kicksia africana Bent.) aient été signalées comme falsification des Strophanthus ⁽²⁶⁾ et que la présence d'alcaloïdes y ait été montrée ⁽⁵⁵⁾, aucune étude chimique n'avait été entreprise jusqu'à ce jour sur les graines des différents Funtumia.

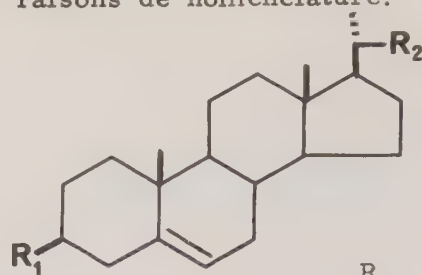
Les graines de F. elastica ont fait l'objet de la thèse de H. HENTCHOYA ⁽¹⁵⁾, travail fait en commun entre notre laboratoire et la Faculté des Sciences de Yaoundé (Cameroun). Nous avons reçu de Côte d'Ivoire une quantité importante de graines de F. latifolia provenant d'une plantation de la région d'Abidjan.

Extraction des alcaloïdes

Les graines concassées ont été dégraissées par de l'éther de pétrole et l'huile obtenue a été réservée pour l'étude de son insaponifiable (chapitre IV). La poudre dégraissée a été agitée à plusieurs reprises avec un mélange de chlorure de méthylène, d'alcool éthylique et d'ammoniaque, et cette solution extractive, concentrée sous vide à un faible volume, a été diluée avec de l'eau, alcalinisée, puis extraite par du chlorure de méthylène. Les alcaloïdes ont été purifiés par passage en solution acide et nouvelle extraction en milieu alcalin. Le rendement en alcaloïdes totaux est voisin de 1%.

Un examen préliminaire de ces alcaloïdes totaux a montré qu'il s'agit, en grande majorité, de l'irehdiamine A (diamino-3 β ,20 α prégnène-5) et de ses dérivés de méthylation. Afin de simplifier leur identification, il a été décidé de réaliser la synthèse de tous ces alcaloïdes, qui sont désignés sous le nom d'irehdiamines, auquel on ajoute une lettre désignant leur degré de méthylation. Ces synthèses sont décrites dans le chapitre III. On notera que l'irehdiamine B est identique à un alcaloïde isolé par TSCHESCHE ⁽³⁷⁾ des écorces de l'Holarrhena antidysenterica et décrit sous le nom de kurchamine. D'autre part, l'irehdiamine C (kurchimine ^{37,38}) et l'irehdiamine I (kurchessine ^{37,38}) ont été isolées précédemment des feuilles de F. elastica ⁽¹³⁾. L'irehdiamine E a été

décrite sous le nom d'irehdiamine C, isolée des écorces de F. latifolia (17). Cette dénomination est rectifiée pour des raisons de nomenclature.



<u>Irehdiamines</u>			R_1	R_2
IDA	<u>30</u>		NH_2	NH_2
IDB	<u>31</u>		$NHCH_3$	NH_2
IDC	<u>32</u>		NH_2	$NHCH_3$
IDD	<u>33</u>		$NHCH_3$	$NHCH_3$
IDE	<u>34</u>		$N(CH_3)_2$	NH_2
IDF	<u>35</u>		NH_2	$N(CH_3)_2$
IDG	<u>36</u>		$N(CH_3)_2$	$NHCH_3$
IDH	<u>37</u>		$NHCH_3$	$N(CH_3)_2$
IDI	<u>38</u>		$N(CH_3)_2$	$N(CH_3)_2$

Les alcaloïdes totaux ont, tout d'abord, été examinés en chromatographie sur couche mince de silice alcaline (CCM). On observe deux taches principales surmontées de trois petites taches secondaires. La tache principale, la moins polaire, correspond à l'irehdiamine D (bis-méthylamino-3 β ,20 α prégnène-5), 33, qui est l'alcaloïde principal des graines de F. latifolia. La seconde tache principale, plus polaire, ne correspond pas à un produit pur, mais à un mélange d'irehdiamines A, B et C, 30, 31, 32. Quant aux trois petites taches secondaires, elles sont dues à des produits moins polaires, donc plus méthylés.

L'examen en chromatographie en phase gazeuse (CPG) des alcaloïdes totaux confirme ces premiers résultats. Le chromatogramme (fig. 1) est constitué par quatre pics principaux, suivis d'une petite vague. Les différentes irehdiamines de synthèse ont été examinées dans les mêmes conditions et leurs distances de rétention relatives sont données par rapport à l'irehdiamine I (bis-diméthylamino-3 β ,20 α), 38, considérée comme l'unité. Cette IDI_{dR} est plus facile à établir qu'une éventuelle distance de rétention absolue, puisqu'il suffit d'injecter l'IDI comme référence interne au cours de l'analyse en CPG.

Tableau I

Irehdiamines		IDI_{dR}	
IDI	tétraméthyl IDA	1	pic n° 5
IDH } IDG }	triméthyl IDA	0,86 } 0,89 }	pic n° 4
IDF } IDE } IDD }	diméthyl IDA	0,73 } 0,76 } 0,78 }	pic n° 3
IDC } IDB }	monométhyl IDA	0,69 } 0,69 }	pic n° 2
IDA		0,60	pic n° 1
épi-3-IDI, <u>40</u>		0,87	

Distances de rétention des irehdiamines par rapport à l'IDI prise comme unité.

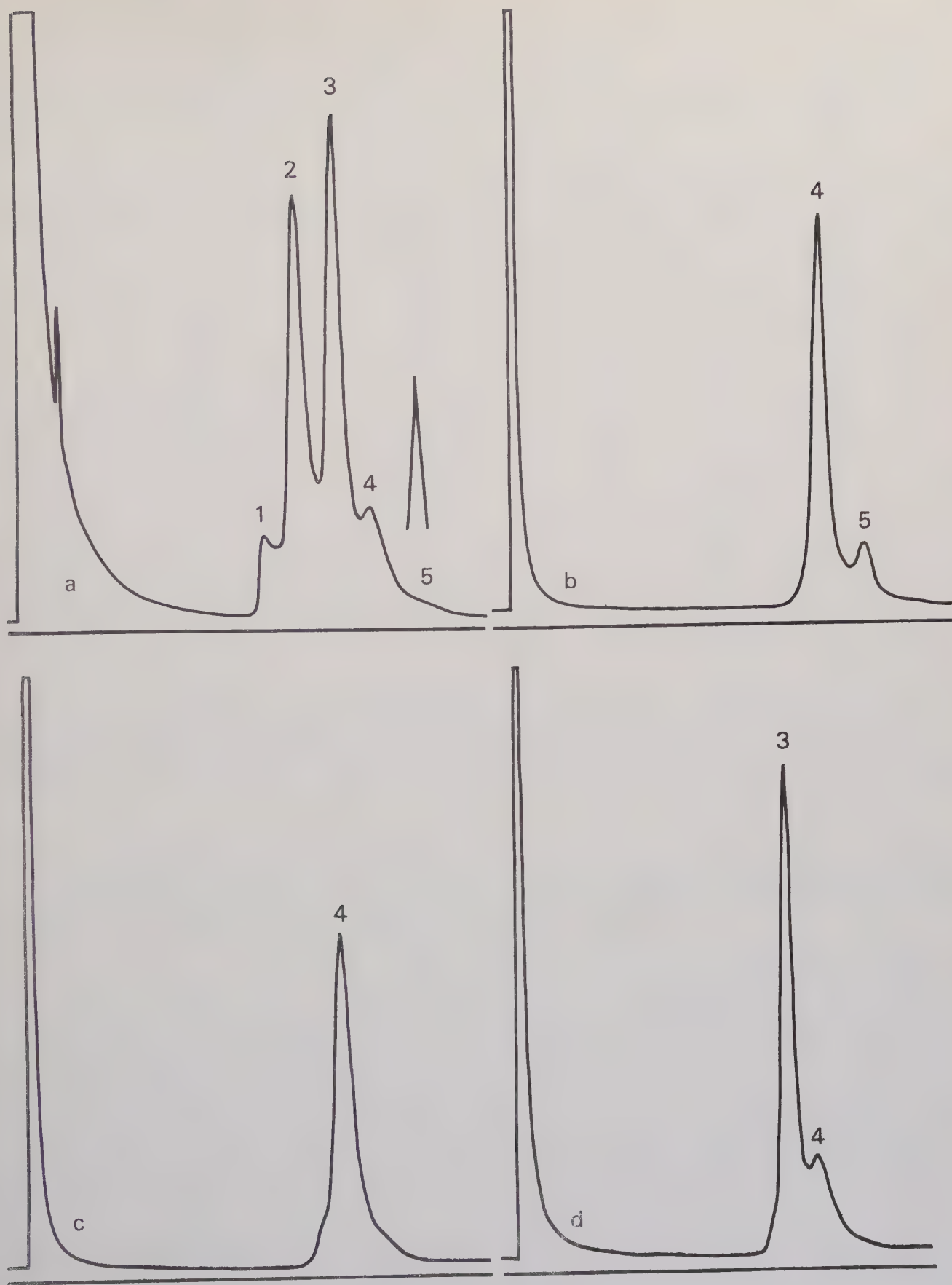


Fig. 1 .../

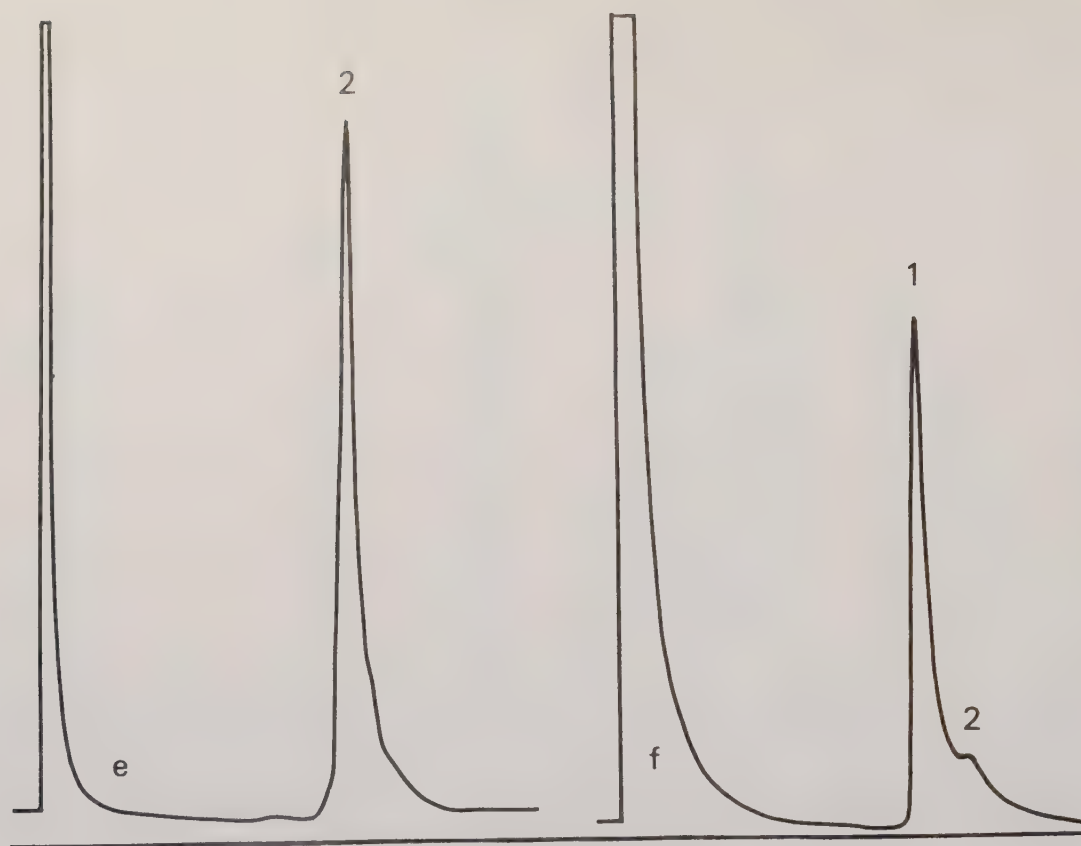


Fig. 1 : Chromatographie en phase gazeuse des alcaloïdes du F. latifolia

Chromatographe Varian 1700 A ; colonne Inox 5 pieds 1/8 de pouce ; support Aeropack 30 + SE 3% ; gaz vecteur azote ; température de la colonne 235° ; produits en solution à 3% dans CHCl_3 ; injections 1 μl .

a) - alcaloïdes totaux : IDI_{dR} pic n° 1 = 0,60 ; pic n° 2 = 0,69 ; pic n° 3 = 0,78 ;
pic n° 4 = 0,86 ; témoin = 1.

b) - fraction 4 de chromatographie sur alumine, pics n° 5 et 4

c) - fraction 5 - - pic n° 4

d) - fraction 13 - - pics n° 4 et 3

e) - fraction 37 - - pic n° 2

f) - fraction 65 - - pics n° 2 et 1

Une première interprétation des pics donnés par le mélange des alcaloïdes totaux (Fig. 1a) a été faite avec les différentes irehdiamines de synthèse injectées en surcharge : le pic n° 1 correspond à l'irehdiamine A non méthylée, le pic n° 2 aux irehdiamines monométhylées B et C, le pic n° 3 à l'irehdiamine D, alcaloïde le plus abondant et aux diméthyl irehdiamines E et F, le pic n° 4 au mélange des N,N'-triméthyl irehdiamines G et H, la vague n° 5 pouvant correspondre à l'irehdiamine I.

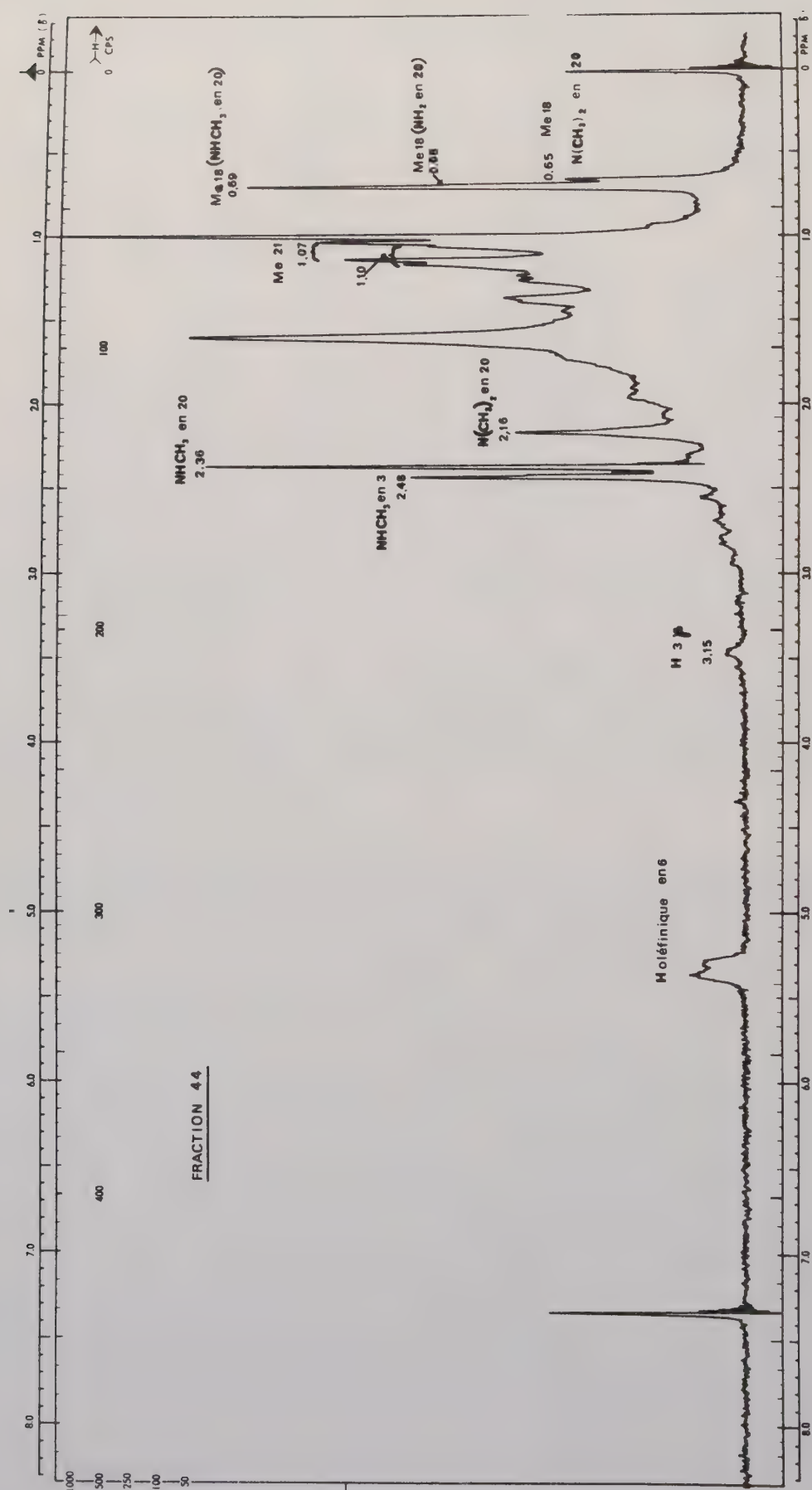
Eluant	Fraction	Poids	CPG	Produit
Benzène	1- 3			
	4	30 mg	5, 4	IDI, IDH ⁺⁺
	5	62 mg	4	IDH
	6	50 mg	4, 3	IDH, IDD
	7-12	275 mg	3	IDD
Benzène/CH ₂ Cl ₂ 20%	13-22	578 mg	3	IDD
CH ₂ Cl ₂	23-25	160 mg	3	IDD
CH ₂ Cl ₂ /MeOH 1%	26-30	254 mg	3, 2	IDD, IDB
	31-32	520 mg	3, 2	IDB ⁺⁺ , IDD
	33-40	376 mg	2	IDB ⁺⁺ , IDC
	41-42	47 mg	2	IDB, IDC
2% MeOH	43-45	214 mg	2	IDB, IDC ⁺⁺
5% MeOH	46-49	400 mg	2, 1	IDB, IDC ⁺ , IDA ⁺⁺
10 et 20% MeOH	50-58	205 mg	2, 1	IDB, IDA ⁺⁺
50% MeOH	59-66	190 mg	1	IDA + produits polaires hydroxylés

TABLEAU II

Chromatographie sur alumine (Merck, activité II-III) de 3,8g d'alcaloïdes totaux de F. latifolia - Elution par fractions de 100 ml.

L'identification des alcaloïdes a été complétée par chromatographie sur alumine, chaque fraction étant analysée en CCM, CPG et RMN. L'analyse en RMN est basée sur la position des signaux correspondant aux méthyles 18 et 19 et aux groupes N-méthyles des différentes irehdiamines (voir tableau V, chapitre III).

On notera que l'ordre de la chromatographie sur colonne est exactement l'inverse de celui de la CPG. On élue, d'abord, l'irehdiamine I qui n'existe qu'en très petite quantité et qui est mise en évidence par la présence du pic n° 5 dans la fraction 4, le pic n° 4 correspondant à l>IDH étant plus important. La fraction 6 est caractérisée par les pics n° 4 et 3 à peu près d'égale intensité, correspondant aux IDH et IDD, ce qui est confirmé par l'examen du spectre du RMN. Les fractions 7 à 25 renferment l'IDD pratiquement pure ; celle-ci est obtenue par cristallisation dans l'acétone. La fraction 35, caractérisée par le pic n° 2, renferme surtout l>IDB, accompagnée de petites quantités d'IDD et d>IDC visibles sur le spectre de RMN ; il en est de même pour la fraction 38. La fraction 44 est particulièrement intéressante : elle est caractérisée en CPG par le pic n° 2 ; le spectre de RMN (Fig. 2) montre qu'elle renferme en réalité trois produits : l>IDC majoritaire (CH₃-21, d, 1,06, J=6 ; CH₃-18, s, 0,68 ; NHCH₃ en 20α, s, 2,35), l>IDB (CH₃-21, d, 1,11, J=6 ; CH₃-18, s, 0,68, NHCH₃ en 3β, s, 2,43), le troisième étant caractérisé par le signal d'un N(CH₃)₂ en 20α (s, 2,17) et celui d'un proton équatorial au pied d'un groupe NH₂ axial (m, 3,45) en 3α.



L'examen en RMN de la fraction 44 permet donc de caractériser l'épi-3 irehdiamine F, 39, ce qui sera confirmé par l'isolement, après méthylation des bases totales, de l'épi-3 irehdiamine I, 40.

La fraction 63 renferme l'IDA en majorité ; une petite quantité de dihydro-irehdiamine A, 25, est mise en évidence dans le spectre de RMN de cette fraction par le signal d'un méthyle 19 à 0,70ppm. La présence de dérivé dihydrogéné a été confirmée après méthylation des bases totales.

Cette première chromatographie sur colonne a permis d'obtenir à l'état pur l'irehdiamine D, alcaloïde principal. Comme il est de règle pour ce type d'alcaloïdes, il est toujours très difficile de séparer les unes des autres des bases ne différant entre elles que par le degré de méthylation de fonctions amines. Les IDE et IDF éventuellement comprises dans le pic n° 3 n'ont pu être isolée par chromatographie sur colonne.

Les irehdiamines A, B, C, D, H et I constituant environ 85% des alcaloïdes totaux, l'étude des bases résiduelles sera facilitée s'il est possible d'éliminer la plus grande partie des irehdiamines. Ceci a été réalisé par l'étude des alcaloïdes totaux après méthylation : la méthylation des bases totales est faite selon la méthode d'Eschweiler-Clarke ⁽⁶²⁾ de méthylation des amines par le mélange acide formique/formaldéhyde. Toutes les irehdiamines sont transformées en IDI.

Eluant	Fraction	Poids
Benzène	1 - 17	6,05 g
Benzène/ CH ₂ Cl ₂ 50%	18-- 64	5,60 g
CH ₂ Cl ₂ / MeOH 1%	65 - 70	1,93 g
CH ₂ Cl ₂ / MeOH 5%	71 - 75	0,80 g
CH ₂ Cl ₂ / MeOH 10%	76 - 82	2,05 g
	83 - 86	0,45 g
CH ₂ Cl ₂ / MeOH 50%	87 - 90	0,33 g
MeOH	91 - 95	0,35 g

TABLEAU III

Chromatographie de 20g d'alcaloïdes méthylés (alumine Merck, activité II-III) - Elution par fractions de 250ml.

Les alcaloïdes méthylés ont été chromatographiés sur alumine, chaque fraction étant analysée en CCM, CPG et RMN.

Les fractions 1-17 donnent, par cristallisation dans l'acétone, l'IDI dont la pureté est contrôlée par RMN. L'examen des eaux-mères de cristallisation montre l'existence d'un second produit dont la distance de rétention calculée par rapport à l'IDI prise comme unité de référence est égale à 0,87. Ce produit, purifié par élimination de l'IDI par cristallisations successives, a été identifié au bis-diméthylamino-3 α ,20 α prégnène-5, 40 (épi-3-IDI). Il provient vraisemblablement de la méthylation de l'épi-3-IDF soupçonnée après chromatographie des bases non méthylées.

L'analyse en CPG des fractions 18-64 se caractérise par la présence d'un seul pic correspondant à l'IDI. Cependant, en CCM, on observe une petite tache secondaire de faible intensité. La majeure partie de l'IDI est séparée par cristallisation dans

l'acétone. Le deuxième jet de cristallisation donne un produit ayant un point de fusion inférieur à celui de l'IDI, la CCM montrant l'augmentation du produit secondaire. Le spectre de masse révèle deux pics moléculaires, $M^+ = 372$ et $M^+ = 374$. Il s'agit, vraisemblablement, du mélange d'IDI et de dihydro-IDI, ce qui est confirmé par l'examen du spectre de RMN (intégration du signal du proton oléfinique à 5,35ppm donnant moins d'un proton, signal du méthyle 19 à 0,70ppm). La démonstration de la présence de la dihydro-IDI est faite par hydrogénation catalytique du mélange donnant un seul produit identique à la dihydro-IDI synthétique.

Les fractions 65 - 70 sont pratiquement pures en CCM. Cependant, l'examen en CPG révèle un pic important correspondant à l'IDI et un second pic d'intensité plus faible dont le IDI_d_R est égal à 0,65. Cette distance relative correspond à celle de la conessine, 62, et celle-ci a pu être séparée par cristallisation de son oxalate dans l'éthanol. L'oxalate de conessine est particulièrement moins soluble que celui de l'IDI. A partir de cet oxalate, la conessine a pu être isolée à l'état pur. Les fractions 71 - 95 renferment des produits polaires vraisemblablement hydroxylés. Elles ont été réunies et chromatographiées de nouveau. Par élution avec du chlorure de méthylène, on isole une fraction intermédiaire qui, par cristallisation, donne la tétraméthylholarrhimine, 44.

La chromatographie des bases méthylées a donc permis de confirmer que la majeure partie des alcaloïdes des graines du *F. latifolia* est constituée par les irehdiamines. On a, d'autre part, mis en évidence une épi-3-IDF, la dihydro IDA, la tétraméthylholarrhimine, ainsi que la conessine.

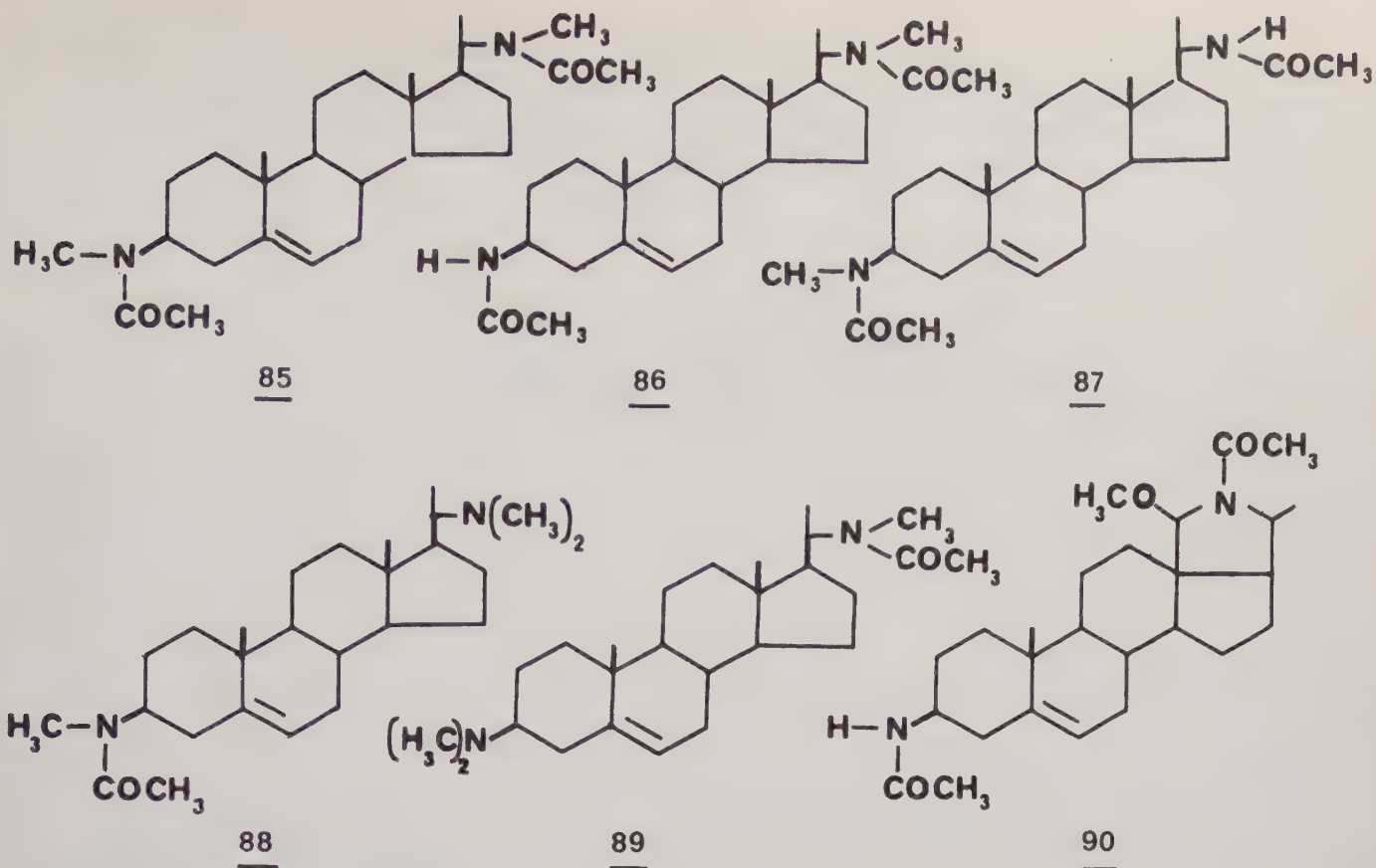
Cet examen n'a pas permis de montrer quel est le degré de méthylation de l'holarrhimine dans les alcaloïdes natifs. D'autre part, la conessine, non plus que les bases nor dérivées de la conanine, n'ont pu être mises en évidence avant méthylation. La conessine peut dériver soit des bases nor par méthylation, soit de la conkurchine, 46, ou d'un alcaloïde voisin, soit de l'holarrhimine, 41, puisqu'il a été montré ⁽⁶³⁾ que cette base pouvait se cycliser dans les conditions de la réaction d'Eschweiler-Clarke.

Pour ces raisons, nous avons été conduits à examiner les alcaloïdes totaux après acétylation :

Alcaloïdes totaux acétylés

L'acétylation a été faite par la méthode à l'anhydride acétique/pyridine. Les produits sont séparés en dérivés neutres et dérivés basiques. La chromatographie des produits neutres a conduit à l'isolement de la N,N'-diacétyl-IDD, 85, de la N,N'-diacétyl-IDC, 86, et de la N,N'-diacétyl-IDB, 87. Dans les fractions basiques, on a mis en évidence l'IDI, 38, la N-3-acétyl-IDH, 88, et la N-20-acétyl-IDG, 89.

Un autre procédé d'acétylation a été utilisé, qui consiste à traiter les alcaloïdes totaux en solution dans du méthanol par de l'anhydride acétique. Cette méthode donne, également, des amides à partir des amines primaires et secondaires, mais dans le cas de la conkurchine, 46, et des produits possédant une double liaison iminique $\Delta^{18}(N)$, on obtient un amide-éther méthylique tel que 90. Cette réaction a l'avantage de mettre en évidence 90, par un examen en RMN des fractions de chromatographie, grâce au signal caractéristique du groupe méthoxyle ⁽⁶⁴⁾. Il eut été ainsi possible de conclure, comme dans le cas des alcaloïdes des graines du *F. elastica* ⁽¹⁵⁾, à la présence de la conkurchine ou d'un alcaloïde voisin dans les graines du *F. latifolia*. L'examen des fractions de chromatographie des alcaloïdes méthylés dans le méthanol n'ayant montré aucun dérivé méthoxylé, on peut en conclure que la conkurchine n'est pas présente dans cet extrait alcaloïdique et que, par conséquent, la conessine mise en évidence après méthylation ne se forme pas à partir de cet alcaloïde.



GRAINES DE L'HOLARRHENA FLORIBUNDA

Les graines d'Anderjow (*H. antidysenterica*) contiennent la conessine et les bases nor correspondantes. HAWORTH et FAVRE (65,66) ont obtenu, après méthylation des bases totales de ces graines, 0,7% de conessine et 0,03% de tétraméthylholarrhimine, 44.

Un dosage, effectué sur les graines de *H. floribunda*, avait donné à PARIS et Mlle SCHMIT (⁴⁵) un rendement de 0,25 à 0,45% d'alcaloïdes totaux. Nous avons reçu une petite quantité de ces graines, récoltées en Côte d'Ivoire, dans la région d'Abidjan. Le dégraissage par l'éther de pétrole a donné environ 25% d'huile dont l'insaponifiable est étudié plus loin (chapitre IV). Les alcaloïdes ont été isolés après alcalinisation des graines dégraissées, avec un rendement de 1,07%.

Les alcaloïdes ont été séparés par chromatographie sur alumine (voir partie expérimentale) qui a permis d'isoler 60% de conessine, 62, 30% d'isoconessimine, 64, et 4% de conamine, 65. Les fractions les plus polaires ont été chromatographiées de nouveau ; après élimination de l'isoconessimine, puis de la conamine par le mélange benzène/éther, on a élué par de l'éther pur, puis par de l'éther renfermant des quantités croissantes d'éthanol, un mélange d'alcaloïdes polaires dont l'un est majoritaire mais n'a pas été isolé à l'état cristallin. L'examen de son spectre de RMN indique qu'il s'agit d'un produit possédant le squelette du conanène-5 (singulet du méthyle 19 ; doublet du méthyle 21 ; système AX du méthylène 18 ; multiplet du proton oléfinique en 5) ; l'absence de signaux correspondant à des groupes N-CH₃ permet de postuler qu'il s'agit d'un amino-3 conanène-5. La preuve de sa structure est apportée par méthylation selon Eschweiler-Clarke, qui donne la conessine. L'alcaloïde, avant méthylation, est donc l'amino-3β conanène-5 ou conarrhimine, 67.

On doit noter que ni dans les eaux-mères de cristallisation des alcaloïdes isolés, ni dans les fractions polaires de chromatographie, il n'a été possible de mettre en évidence des diamines stéroïdiques du type des irehdiamines ou de l'holarrhimine. Ces résultats ont été décrits dans une récente publication (⁶⁷).

CHAPÎTRE III

SYNTHÈSES DES IREHDIAMINES

La synthèse de l'irehdiamine A et de ses dérivés N-méthylés a été entreprises pour trois raisons différentes :

- l'intérêt présenté par les phénomènes d'interaction entre les acides nucléiques et les diamines stéroïdiques (68,69) rendait nécessaire la mise au point d'une méthode de synthèse de l'IDA et de ses stéréoisomères qui permette de les obtenir en quantités plus importantes que par les méthodes d'extraction. L'étude de ces interactions devait être complétée par une comparaison entre l'IDA et ses dérivés de méthylation. D'autre part, de nombreux biologistes et bactériologistes s'intéressent aux propriétés antibiotiques des diamines stéroïdiques (70) et à leur action sur les membranes cellulaires (71,72).

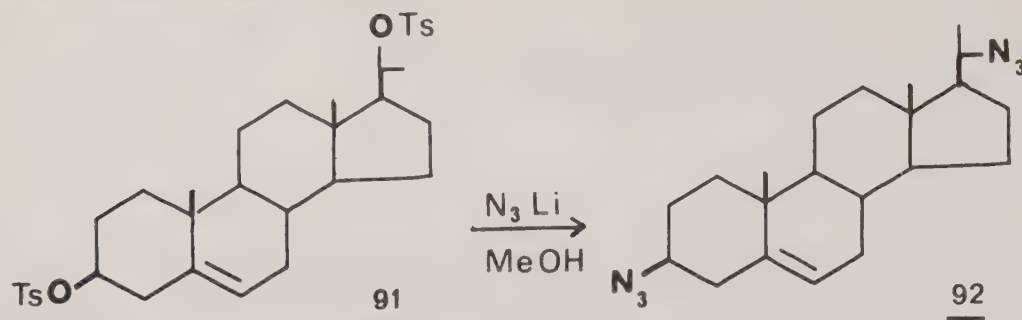
- l'étude de la fragmentation des diamines stéroïdiques en spectrométrie de masse fait apparaître un nouveau type dit de "fragmentation indirecte" débutant par une interaction entre les deux groupements aminés. Cette fragmentation est étudiée par LONGEVIALLE (73) dans notre laboratoire et montre que le réarrangement d'une fonction amine, considérée comme donneur d'hydrogène, sur l'autre amine, considérée comme accepteur, est une réaction intramoléculaire bien que les deux fonctions amines soient éloignées l'une de l'autre de plus de 14 Å.

- enfin, ces synthèses ont été réalisées dans le cadre du présent travail afin d'obtenir des échantillons de produits purs permettant l'identification des irehdiamines naturelles, dans les graines de Funtumia.

Irehdiamine A, 30

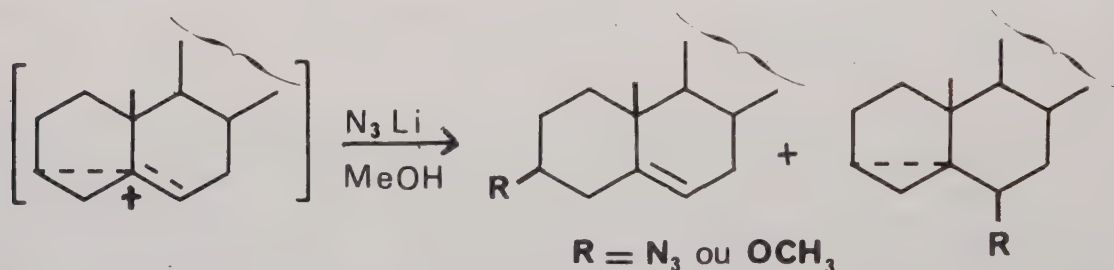
La synthèse de l'IDA a fait l'objet d'une précédente publication (74). Le diamino-3 β ,20 α prégnène-5, 30, semble avoir été préparé par BARTON (75) au cours d'un essai de synthèse de la conessine par irradiation photochimique du diazido-3 β ,20 α

prégnène-5, 92. Le ditosyloxy-3 β ,20 β prégnène-5, 91, traité en solution méthanolique par l'azoture de lithium, conduirait au diazide, 92, dont la réduction par l'alumino-hydrure de lithium donne l'IDA.

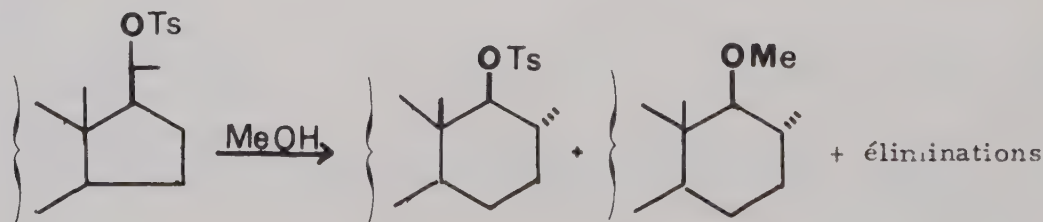


Cependant, l'IDA n'avait pas été décrite, mais caractérisée uniquement par méthylation en bis-diméthylamino-3 β ,20 α prégnène-5, 38, et un examen de la réaction, dans les conditions décrites par BARTON, a montré que le diazido-3 β ,20 α prégnène, 92, ne pouvait s'être formé qu'en très petite quantité.

En effet, l'azidolyse d'un tosyloxy-3 β prégnène-5 dans le méthanol, si elle conduit à l'azido-3 β prégnène-5, se complique du fait que la conservation de configuration étant due au "phénomène i-stéroïde", le mécanisme ionique autorise l'attaque du cation formé, non seulement par l'azoture, mais aussi par le méthanol en position 6, comme en position 3, ce qui diminue considérablement le rendement en azide 3 β (76,77,78,79).

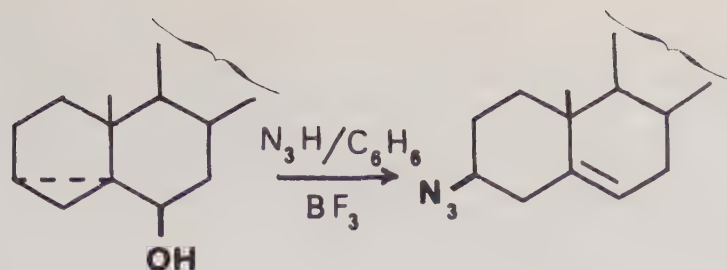


D'autre part, l'inversion de configuration du groupe tosyloxy-20 β en azido-20 α est attribuée à un mécanisme S_N2 , mais il a été montré que le méthanol favorise un mécanisme ionique conduisant à la formation de D-homo stéroïdes et de produits d'élimination (80, 81, 82).

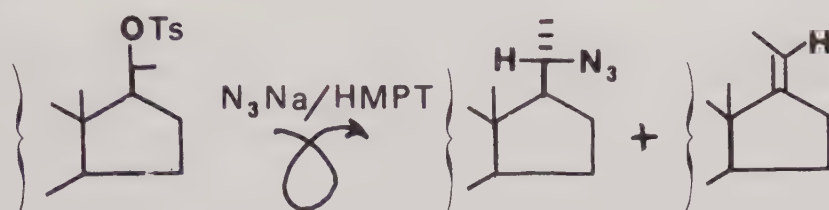


De nouvelles réactions ont été mises au point dans notre laboratoire, qui permettent d'obtenir, dans de bonnes conditions, des azido-3 β Δ^5 stéroïdes (77) ainsi que des azido-20 α stéroïdes (82).

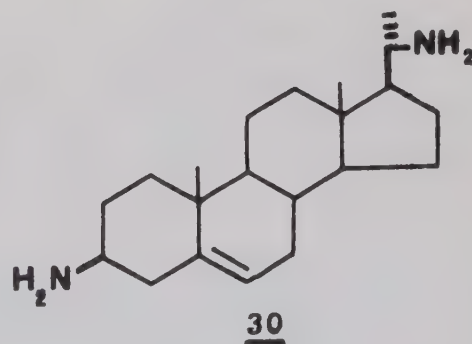
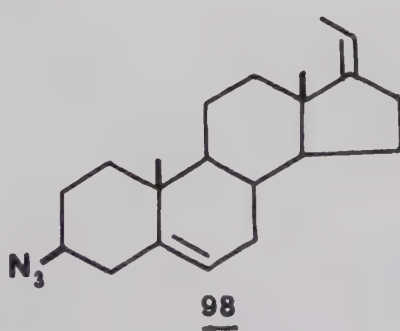
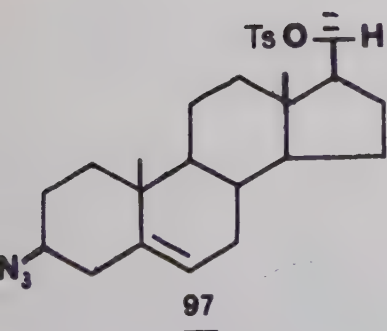
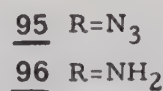
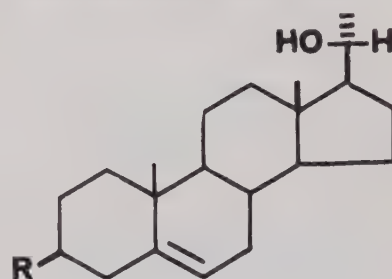
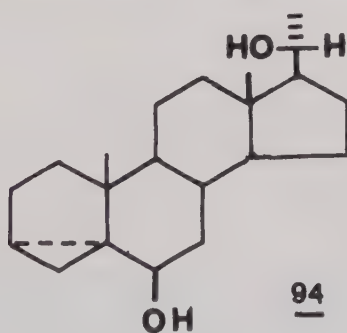
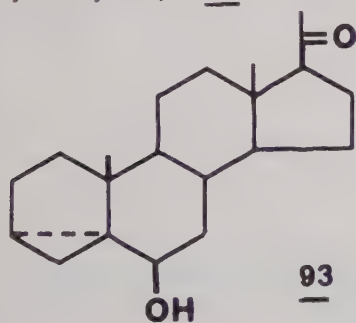
Les azido-3 β Δ^5 stéroïdes sont préparés soit à partir des tosyloxy-3 β (79) ou, mieux, à partir des cyclo-3 α ,5 α hydroxy-6 stéroïdes (77) par l'action d'une solution benzénique d'acide azothydrique en présence d'un excès de trifluorure de bore. On réalise ainsi une réaction qui, par l'intermédiaire du cation i-stéroïde, conduit au dérivé de substitution azido-3 β , thermodynamiquement le plus stable, sans possibilité de formation de produits secondaires, due à une attaque par le solvant (83). Le rendement est quantitatif.



Les azido-20 α stéroïdes sont préparés à partir des tosyloxy-20 β stéroïdes correspondants, en utilisant la propriété qu'ont les solvants dipolaires aprotiques de faciliter le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$, c'est-à-dire l'inversion de configuration. L'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) permet d'obtenir l'azide 20 α avec un rendement de 65%, le seul produit secondaire étant le dérivé d'élimination (80). D'autres solvants peuvent être utilisés tels que le diméthylformamide, la N-méthylpyrrolidone. Le diméthylsulfoxyde donne lieu à la formation de produit secondaires.



La synthèse de l'IDA, 30, a été réalisée à partir de la prégnénolone selon le schéma suivant : la cyclo-3 α ,5 α hydroxy-6 β prégnanone-20, 93, est préparée facilement par solvolysé du tosylate de prégnénolone (84). La fonction cétone est réduite par le borohydrure de potassium dans le méthanol, ce qui conduit, en majorité, au dérivé hydroxy-20 β , 94.

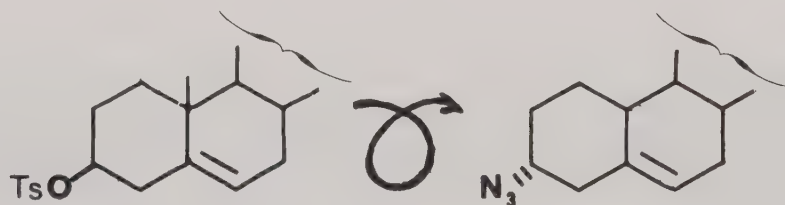


Le cyclo-3 α ,5 α dihydroxy-6 β ,20 β prégnane, 94, est obtenu pur par recristallisation dans l'acétone. Le diol 94, traité par une solution benzénique d'acide azothydrique, en présence d'un excès d'éthérate de trifluorure de bore, conduit à l'azido-3 β hydroxy-20 β prégnène-5, 95. La structure de celui-ci est confirmée par réduction de la fonction azide par LiAlH_4 , l'amino-3 β hydroxy-20 β prégnène-5, 96, étant ensuite oxydé en un produit connu, l'amino-3 β prégnène-5 one-20, identique à l'holaphyllamine, 12, alcaloïde retiré des feuilles de l'*Holarrhena floribunda* (50).

L'azide, 95, conduit, par tosylation à l'azido-3 β tosyloxy-20 β prégnène-5, 97, qui a été traité par une solution d'azoture de sodium dans l'HMPT à 60°. La réaction donne deux produits, le diazido-3 β ,20 α prégnène-5, 92, dérivé de substitution (65%) et l'azido-3 β prégnadiène-5,17 cis, 98. Ces deux azides peuvent être séparés par chromatographie et ont été obtenus à l'état pur et cristallisés. On doit noter que BARTON et MORGAN (75) ont décrit l'azide 92 comme étant une huile.

La réduction du diazide, 92, par LiAlH_4 , conduit au diamino-3 β ,20 α prégnène-5, 30, identique à l'IDA naturelle.

Nous avons contribué à la préparation de diamino-3 α ,20 α prégnène-5 et prégnane-5 α qui ont fait l'objet d'une publication (85) et de la thèse de DJAKOURE (86) dans notre laboratoire. L'introduction d'une fonction amino-3 α dans un Δ^5 stéroïde se fait par inversion de configuration du dérivé tosyloxy-3 β correspondant, par l'azoture de sodium, dans un solvant dipolaire aprotique tel que le HMPT.



Cette réaction a été utilisée dans la préparation de l'épi-3-IDF et de l'épi-3-IDI qui seront décrites plus loin.

Méthylirehddiamines

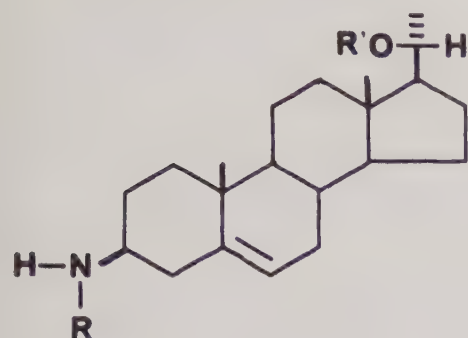
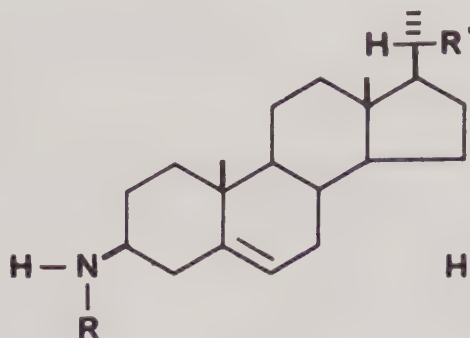
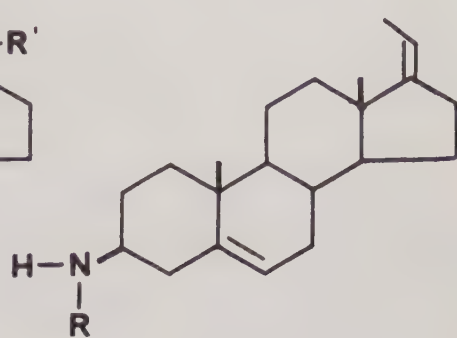
La préparation des différentes N-méthylirehddiamines met à profit les mêmes méthodes d'introduction stéréospécifique d'une fonction amine en 3 β et 20 α , décrites à propos de l'IDA.

L'introduction d'un méthyle à l'azote est réalisée par "cathylation" de la fonction amine primaire ou secondaire à l'aide du chlorocarbonate d'éthyle. La réduction du groupe N-carboéthoxy par LiAlH_4 donne un N-méthyle. Ce groupe $\text{N-COOC}_2\text{H}_5$ a l'avantage de ne pas être basique, ce qui permet, par exemple de tosyler une fonction alcool portée par la même molécule sans substituer la fonction amine.

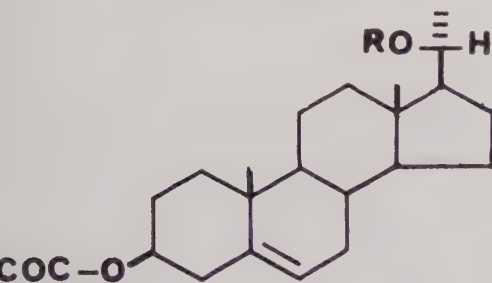
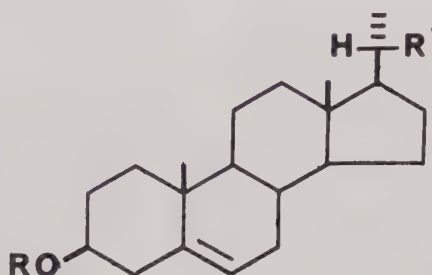
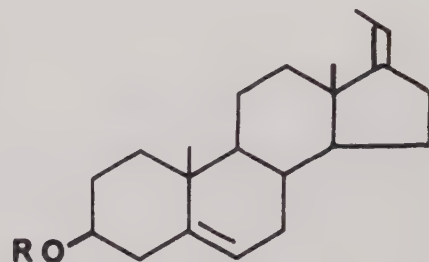
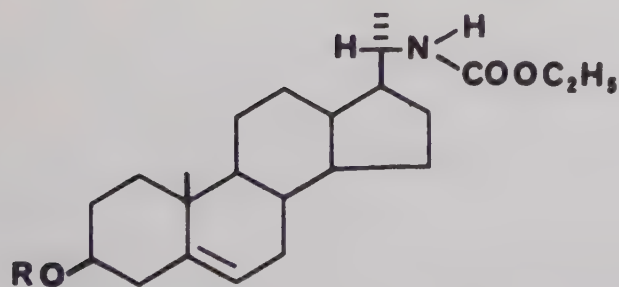
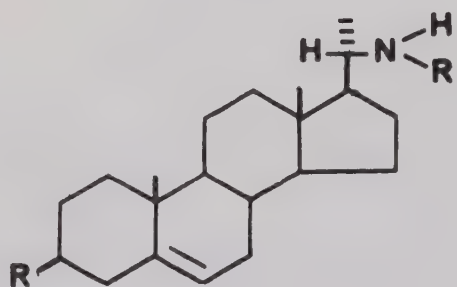
Irehddiamine B, 31

L'holaphyllaminol, 96, obtenu selon la technique décrite plus haut, ou par réduction de l'holaphyllamine naturelle, 30, par BH_4K dans le méthanol, est traité, en solution dans CH_2Cl_2 , par le chlorocarbonate d'éthyle, en présence de soude, pour donner le dérivé N-cathyle, 99. La fonction alcool 20 β donne le tosyloxy-20 β , 100, qui est traité,

en solution dans le HMPT par l'azoture de sodium à 60°. Sans séparer le produit d'élimination 102 du produit de substitution 101, on réduit par LiAlH_4 dans le THF et obtient un mélange d'IDB, 31, et de méthylamino-3 β prégnadiène-5,17 cis, 103. Ces deux produits sont séparés par chromatographie et l'IDB est caractérisée sous forme de chlorhydrate et de dérivé N-isopropylidène, ce dernier obtenu par cristallisation dans l'acétone.

96 $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$ 99 $\text{R}=\text{COOC}_2\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{H}$ 100 $\text{R}=\text{COOC}_2\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{Ts}$ 101 $\text{R}=\text{COOC}_2\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{N}_3$ 31 $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}'=\text{NH}_2$ 102 $\text{R}=\text{COOC}_2\text{H}_5$ 103 $\text{R}=\text{CH}_3$

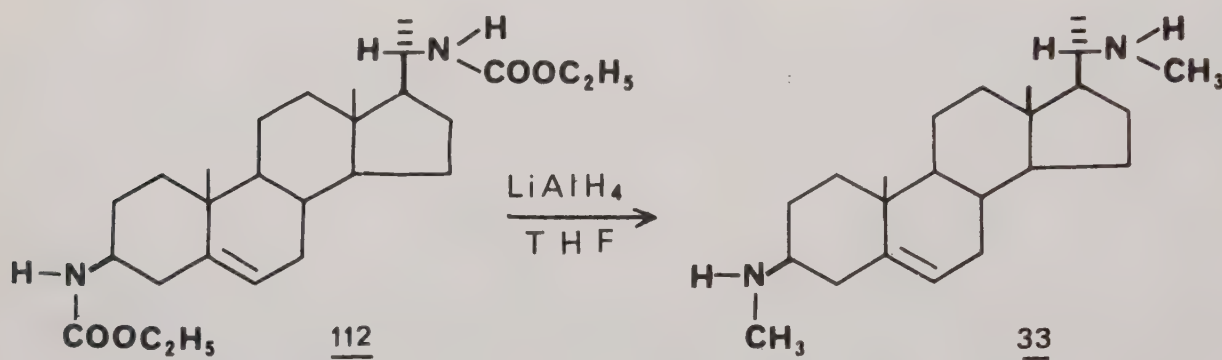
Irehdiamine C, 32

104 $\text{R}=\text{H}$ 105 $\text{R}=\text{Ts}$ 106 $\text{R}=\text{Ac}$; $\text{R}'=\text{N}_3$ 6 $\text{R}=\text{H}$; $\text{R}'=\text{NH}_2$ 107 $\text{R}=\text{Ac}$ 108 $\text{R}=\text{H}$ 109 $\text{R}=\text{H}$ 110 $\text{R}=\text{Ts}$ 111 $\text{R}=\text{N}_3$; $\text{R}'=\text{COOC}_2\text{H}_5$ 32 $\text{R}=\text{NH}_2$; $\text{R}'=\text{CH}_3$

L'irehdiamine C, 32, a été préparée à partir de l'holafébrine, alcaloïde que nous avons isolé de l'*Holarrhena febrifuga* (22) et dont la synthèse a été réalisée à partir de l'acétate de prégénolone. Le groupe céto-20 est réduit par BH_4K dans le méthanol pour donner le dérivé OH-20 β majoritaire, 104. La fonction alcool est tosylée et 105 est traité par l'azoture de sodium dans le HMPT. On obtient un mélange du dérivé de substitution 106 et du produit d'élimination 107. Ce mélange est réduit par LiAlH_4 dans le THF pour donner l'holafébrine, 6, et l'hydroxy-3 β prégna-5,17 *cis*, 108. L'holafébrine est séparée grâce à l'insolubilité de son sulfate dans l'eau. La cathylation de l'holafébrine donne 109 qui est tosylée en 110.

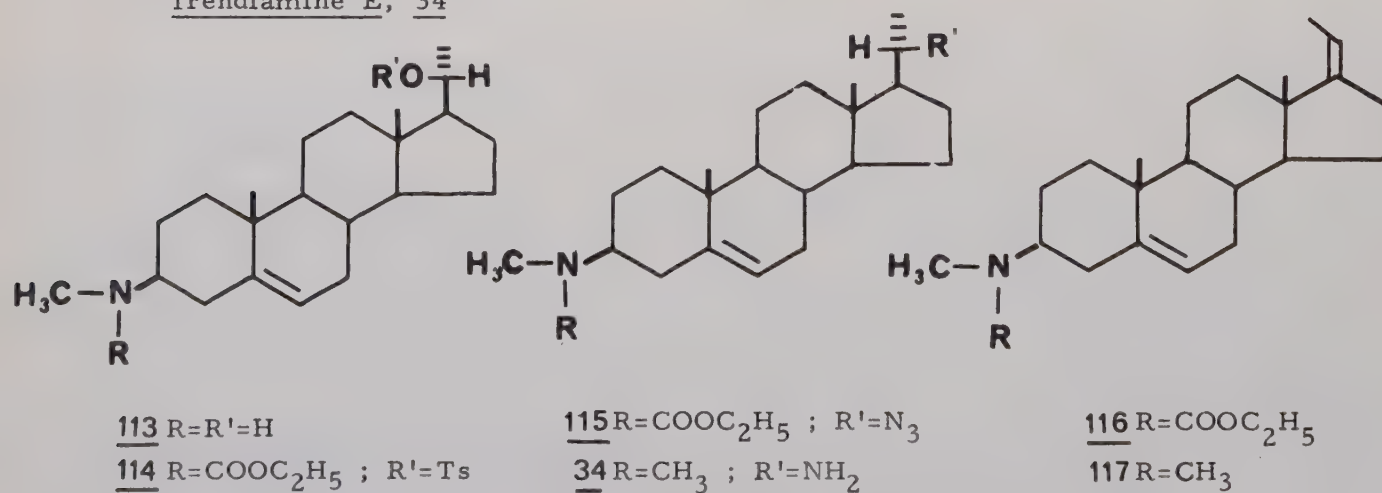
110 est traité, en solution benzénique, par l'acide azothydrique en présence d'un excès de trifluorure de bore. La substitution a lieu avec rétention de configuration et donne l'azide 111 qui est réduit en IDC, 32, par LiAlH_4 dans le THF.

Irehdiamine D, 33



La réduction de la N,N'-dicarboéthoxy IDA, 112, par LiAlH_4 dans le THF, conduit directement à l'IDD, 33.

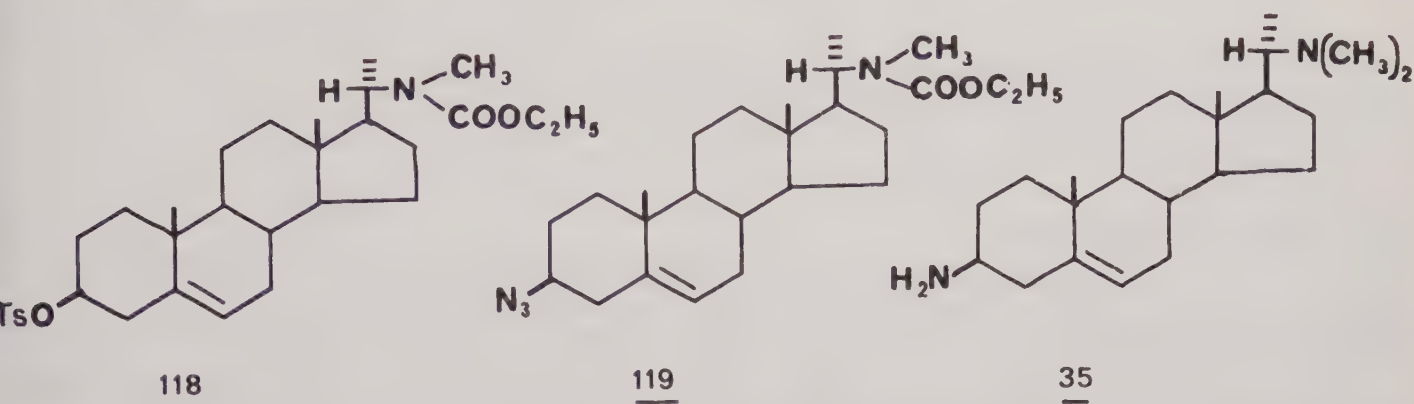
Irehdiamine E, 34



L'IDE, 34, a été préparée à partir de l'holaphylline, 13, alcaloïde isolé des feuilles de l'Holarrhena floribunda (50). La réduction par $\text{BH}_4\text{Na}/\text{CH}_3\text{OH}$ donne l'holaphyllinol, 113, qui peut être préparé par monométhylation de l'holaphyllaminol de synthèse, 96.

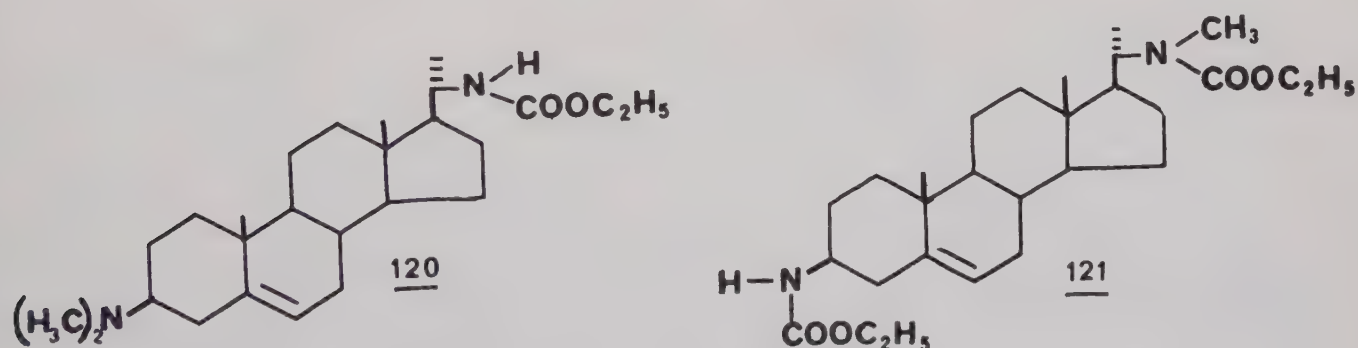
L'holaphyllinol a été cathylé, puis tosylé et le dérivé 114 traité par NaN_3 dans le HMPT à 80° pour donner le mélange de 115 et 116. Après réduction par LiAlH_4 , l'IDE, 34, est séparée du diméthylamino-3 β prégnadiène-5,17 cis, 117, par chromatographie.

Irehdiamine F, 35

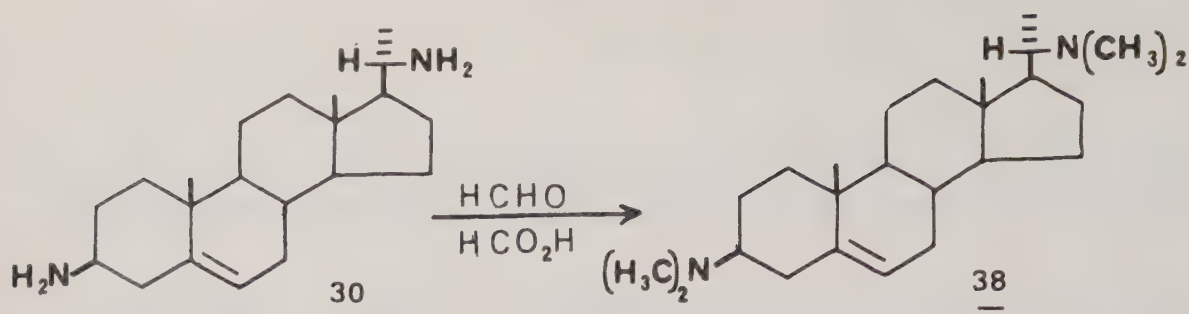


L'irehdiamine F, 35, est préparée à partir de l'irehamine, 7, alcaloïde isolé des feuilles du Funtumia elastica (2, 16) et qui peut être obtenue par monométhylation de l'holafébrine, 6. L'irehamine est cathylée et tosylée pour donner 118 qui a été traité, en solution benzénique, par l'acide azothydrique en présence d'un excès de trifluorure de bore. L'azide, 119, est obtenu, avec rétention de configuration et sa réduction par LiAlH_4 donne l'IDF, 35.

Irehdiamine G, 36, et irehdiamine H, 37



L'irehdiamine G, 36, est obtenue par réduction par LiAlH_4 du dérivé de cathylation de l'IDE, 120. L'irehdiamine H, 37, est obtenue de la même manière à partir de la N,N'-dicathyle IDC, 121.

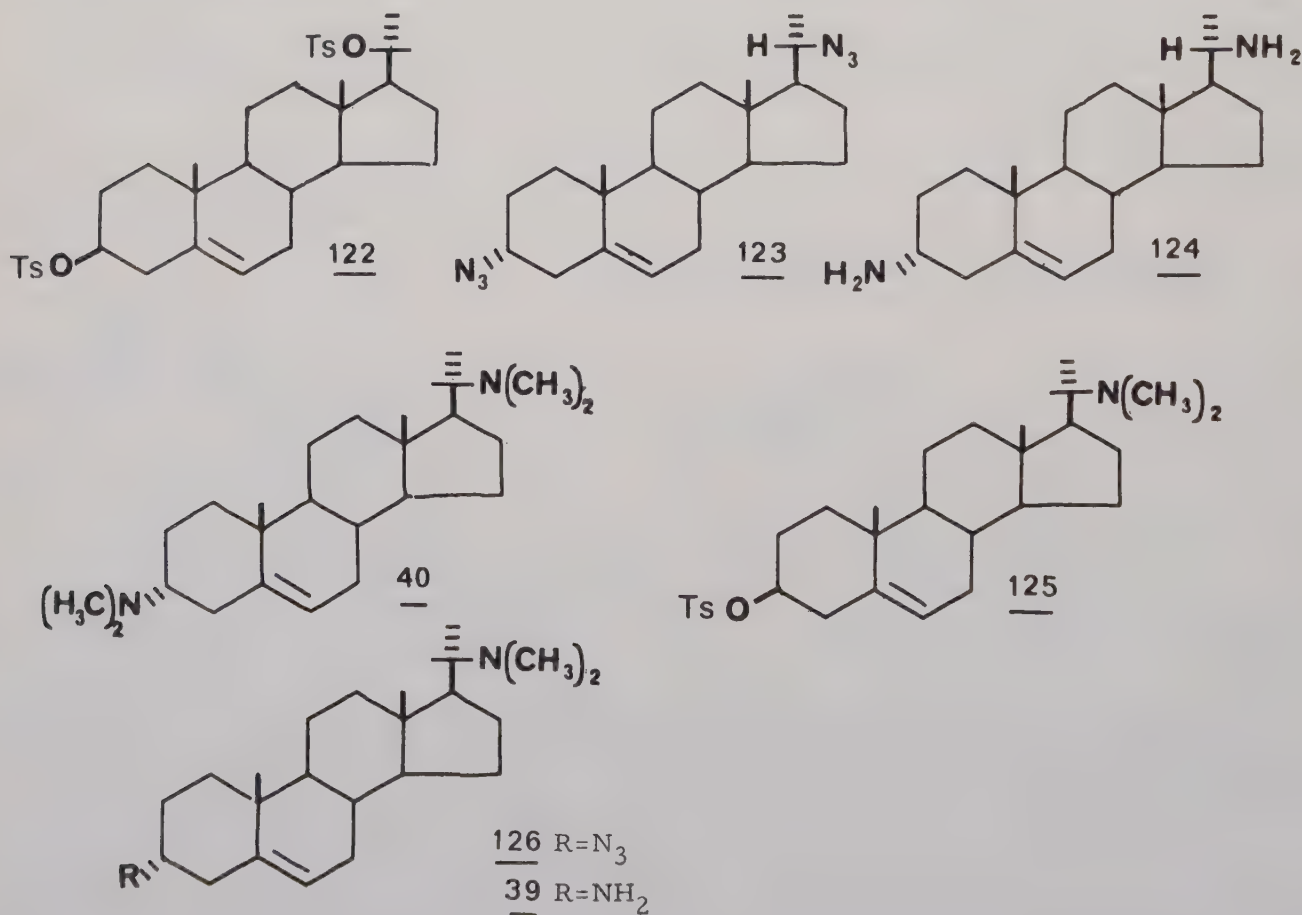
Irehdiamine I, 38

L'irehdiamine I est facilement obtenue par méthylation de l'IDA ou d'une quelconque irehdiamine par la méthode à l'acide formique/formaldéhyde.

Epi-3 irehdiamines

L'introduction d'une fonction amino-3 α dans un Δ^5 stéroïde est réalisée par réduction de l'azide 3 α obtenu par inversion de configuration du tosyloxy-3 β correspondant par l'azoture de sodium dans un solvant dipolaire aprotique tel que le HMPT.

L'épi-3 IDA, 124, a été obtenue par réduction du diazido-3 α ,20 α prégnène-5, 123, lui-même préparé en traitant le ditosyloxy-3 β ,20 β prégnène-5, 122 (⁷⁵) par l'azoture de sodium dans le HMPT.



Le diazido-3 α ,20 α prégnène-5, 123, doit être séparé par chromatographie des produits d'élimination : pr gnatri ne-3,5,17 cis, azido-3 α prégnadiène-5,17 cis.

L' pi-3 IDI, 40, est obtenue par méthylation de l'épi-3 IDA, 124, par la méthode à l'acide formique/formaldéhyde.

L' pi-3 IDF, 39, a été préparée à partir du tosylate de l'irehine, 125, hydroxy-3 β diméthylamino-20 α prégnène-5, 8, alcaloïde isolé des feuilles du Funtumia elastica (2,16). Le traitement par l'azoture de sodium dans le HMPT conduit à l'azide 126, qui est réduit par LiAlH₄ en épi-3 IDE, 39.

Les positions des méthyles 18, 19 et 21, ainsi que des différents groupes N-méthyles en 3 et en 20, sont donnés dans le tableau suivant en ce qui concerne les différentes irehdiamines de synthèse.

	CH ₃ 18	CH ₃ 19	CH ₃ 21	CH ₃ -N 3 β	CH ₃ -N 20 α
Irehdiamine A	0,68	1,00	1,11		
Irehdiamine B	0,68	1,00	1,11	2,43	
Irehdiamine C	0,68	1,00	1,06		2,35
Irehdiamine D	0,69	0,99	1,07	2,41	2,35
Irehdiamine E	0,67	0,98	1,10	2,29	
Irehdiamine F	0,68	0,99	0,87		2,17
Irediamine G	0,70	0,98	1,06	2,27	2,35
Irehdiamine H	0,69	0,99	0,87	2,42	2,17
Irehdiamine I	0,67	0,98	0,87	2,29	2,17

TABLEAU IV

CHAPITRE IV

ÉTUDE DE L'INSAPONIFIABLE DE L'HUILE DES GRAINES DE FUNTUMIA LATIFOLIA ET D'HOLARRHENA FLORIBUNDA

GRAINES DE FUNTUMIA LATIFOLIA

Le dégraissage, par de l'éther de pétrole, des graines de F. latifolia donne environ 30% d'une huile fluide qui a été saponifiée par de la lessive de soude alcoolique. Après reprise avec de l'eau et extraction par du chlorure de méthylène, on obtient environ 1% d'insaponifiable. Cet insaponifiable est caractérisé, en CCM, par trois taches principales : une tache de $R_f = 0,45$, la plus importante, la seconde de $R_f = 0,52$, d'importance moyenne, et la troisième de $R_f = 0,58$, beaucoup plus faible. On peut distinguer une quatrième tache, très faible, près du front du solvant.

En CPG (voir conditions expérimentales), on observe 4 pics principaux (fig. 3), le pic le plus important correspondant au produit ayant le temps de rétention le plus faible, l'intensité des autres pics diminuant à mesure que leur temps de rétention augmente.

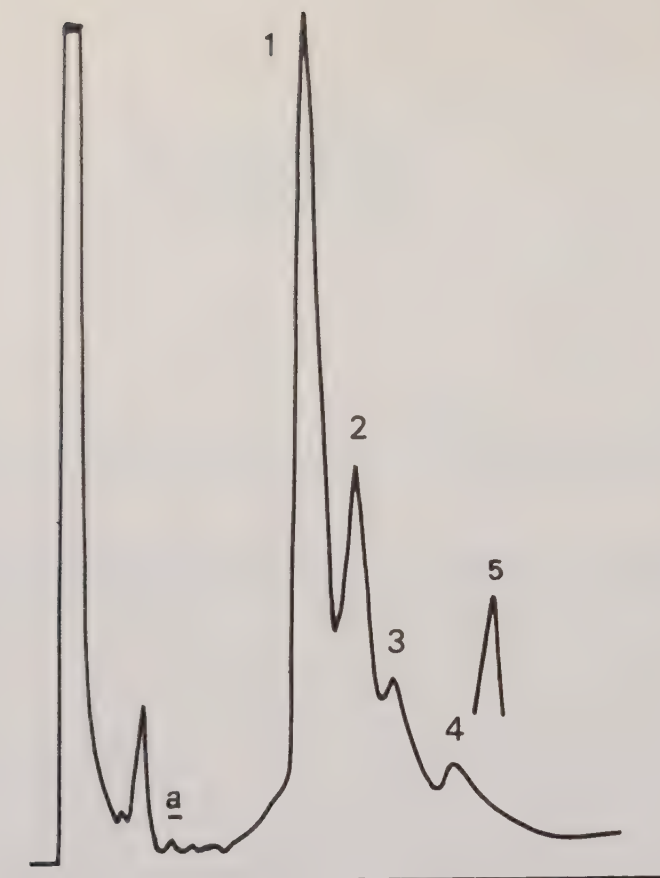


Fig. 3

Chromatographie en phase gazeuse des triterpènes et stérols des graines de F. latifolia VARIAN Aerograph 1700 A, ionisation de flamme ; colonne 5 pieds, diamètre 1/8e ; support aeropack 30 + 1% SE 30. Températures : colonne, 250° ; détecteur 265 à 270° ; injecteur 260° ; injections de 1 µl d'une solution à 1% dans CHCl₃ ; gaz vecteur azote pression 3 kg/cm².

- a) - Extrait total : CAT_{d_R} , pic n° 1, 0,57 ; pic n° 2, 0,69 ; pic n° 3, 0,77 ;
pic n° 4, 0,92 ; témoin pic n° 5, 1.
- b) - Fractions 12-13 de chromatographie sur silice : pic n° 2, nor-31 lanostérol et
pic n° 5, cycloarténol.
- c) - Fractions 12-13, après nouvelle chromatographie ; enrichissement en déhydro-24
lophénol, $CAT_{d_R} = 0,74$.
- d) - Fractions 16-17 : pic n° 2 prédominant, nor-31 lanostérol.
- e) - Fractions 22-27 : pic n° 1, desmostérol et pic du β-sitostérol, $CAT_{d_R} = 0,86$.

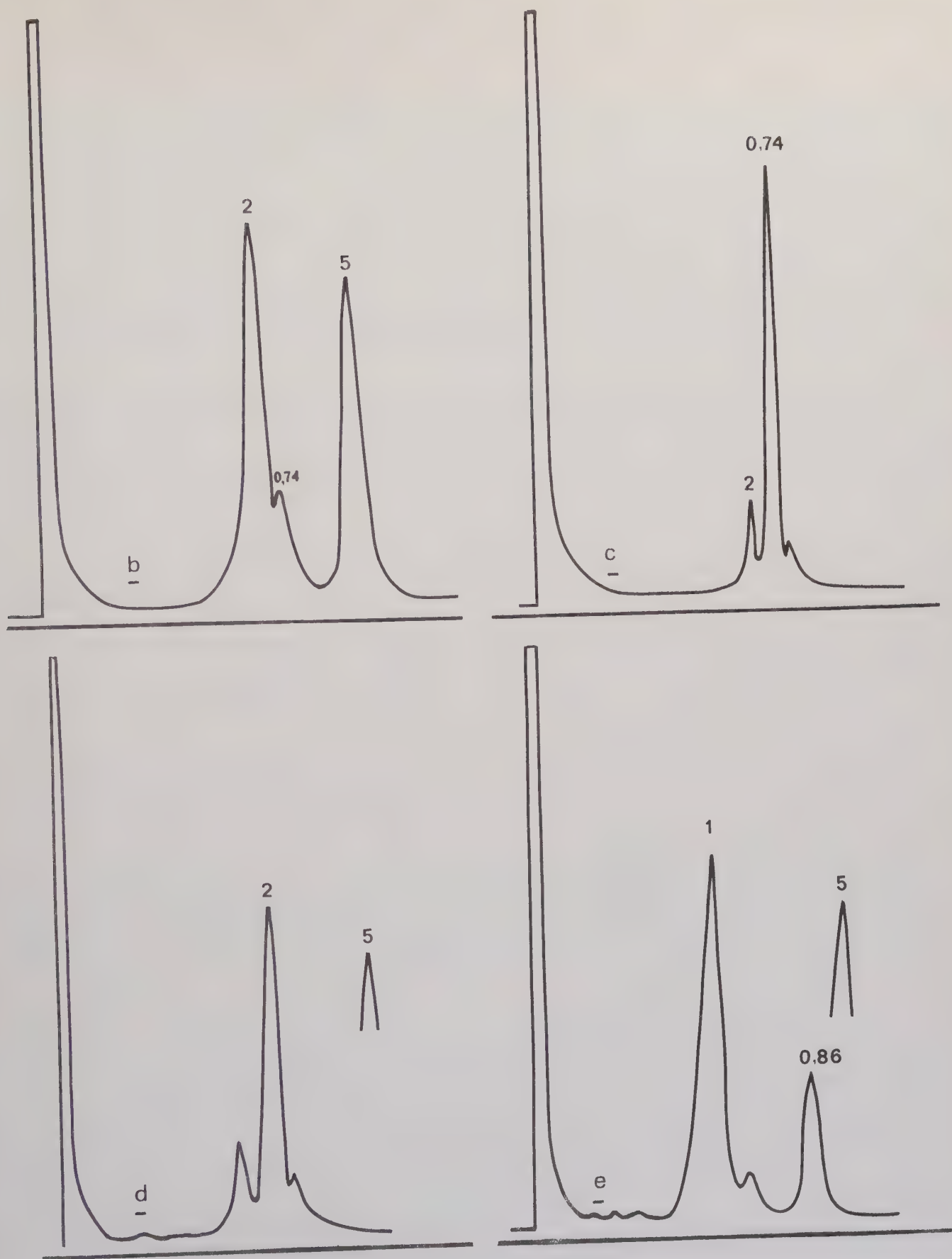


Fig. 3

	CAT _{d_R}	
Cycloarténol	1	pic n° 5
Squalène	0,18	
Desmostérol	0,58	pic n° 1
déméthyl-lanostérol	0,69	pic n° 2
24-déhydro lophénol	0,74	
β-sitostérol	0,86	

TABLEAU V

Distances de rétention des triterpènes et stérols par rapport au cycloarténol pris comme unité.

Eluant	Fractions	Poids	CPG	Produits
Benzène	1- 3	400mg		squalène
	4- 9	300mg		squalène + cycloarténol
	10-11	224mg	n° 5	cycloarténol
	12-13	390mg	n° 5 + 2	
	14-15	615mg	n° 2 + 5	
	16-17	400mg	n° 2	Nor-31 lanostérol
	18-21	730mg	n° 2 + mélange	
	22-27	1974mg	n° 1	desmostérol + β-sitostérol
	28-31	646mg		produits polaires
CH ₂ Cl ₂	32	212mg		produits polaires
MeOH	33	2176mg		produits très polaires

TABLEAU VI

Chromatographie de 10g d'insaponifiable ; 300g de silice Mallinckrodt CC4-100-200mesh.
Elution par fraction de 200ml.

L'insaponifiable a été chromatographié sur silice, chaque fraction étant analysée en CCM et CPG. Les distances de rétention des pics sont données par rapport à celle du cycloarténol pris comme unité : $CAT_{dR} = 1$.

Les fractions 1 à 3 sont liquides et renferment le squalène : $CAT_{dR} = 0,18$. Les fractions 10 - 11 donnent une seule tache en CCM ($R_f = 0,58$) et correspondent au pic n° 5 du cycloarténol. On obtient le cycloarténol pur par cristallisation dans le méthanol.

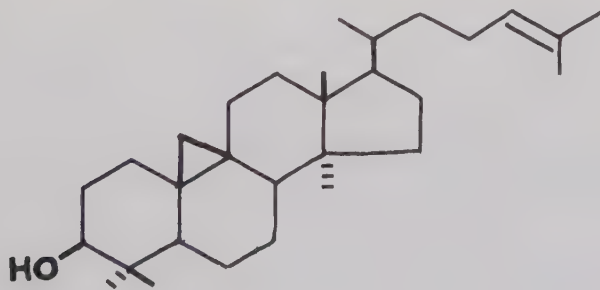
Les fractions 12 - 13 sont constituées par un mélange de cycloarténol, de nor-31 lanostérol (pics n° 5 et 2) et d'un troisième produit identifié au déhydro-24 lophénol. Une nouvelle chromatographie sur silice permet d'obtenir un enrichissement de ce troisième produit, $CAT_{dR} = 0,74$. L'identification est faite par RMN, masse et comparaison avec un échantillon pur obtenu par MM. CHARLES et OURISSON. Les fractions 16 - 17 donnent une seule tache en CCM, $R_f = 0,52$, et un pic prédominant en CPG (pic n° 2) $CAT_{dR} = 0,69$. Par cristallisation dans l'acétone, on obtient le nor-31 lanostérol pur.

Les fractions 18 - 21 sont constituées par un mélange donnant 2 taches en CCM et trois pics en CPG. Les fractions 22 - 27 sont unitaches en CCM ($R_f = 0,45$) et donnent un produit, cristallisant dans le méthanol, dont le spectre de masse indique qu'il s'agit d'un mélange de β -sitostérol et de desmostérol. En CPG, on note un pic principal (n° 1), le plus important correspondant au desmostérol ($CAT_{dR} = 0,58$) et le second au β -sitostérol ($CAT_{dR} = 0,86$).

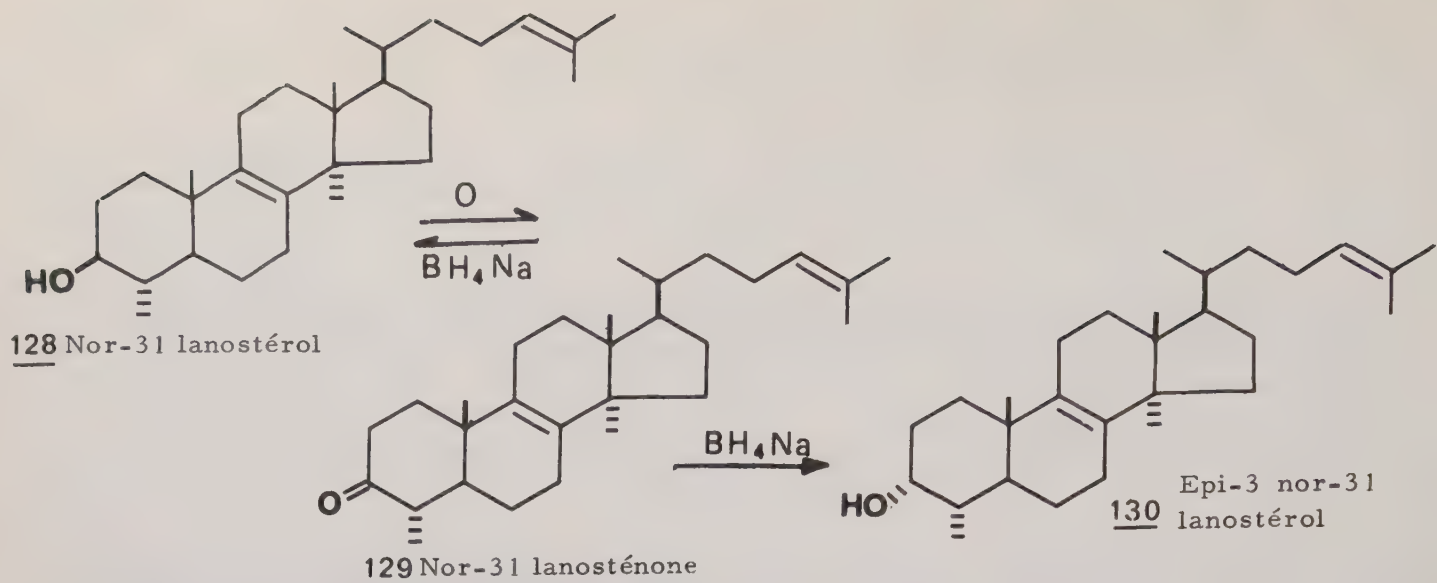
Par CCM sur plaque de silice imprégnée de nitrate d'argent, les fractions 22 - 27 donnent deux taches de R_f très voisins, mais dissociées. Le mélange a été chromatographié sur silice imprégnée de nitrate d'argent. On a recueilli 232 fractions de 10 ml en utilisant des solvants de polarité croissante (voir partie expérimentale). Les fractions 149 - 219, éluées par du benzène/ CH_2Cl_2 (1/1) et du CH_2Cl_2 pur, donnent le β -sitostérol cristallisé dans le méthanol et identifié par ses spectres de masse, de RMN et par comparaison avec un échantillon authentique.

IDENTIFICATION DES STEROIDES

Cycloarténol : produit cristallisant dans le méthanol, $F = 92^\circ$ et $106-107^\circ$, $[\alpha]_D + 48^\circ$ (⁸⁷) ; $C_{30}H_{50}O$; spectre de masse : $M^+ = 426$, $M-15$, ions à m/e 408, 393, 365, 339, 286, 175 ; spectre de RMN : $2s$, 0,81, 0,90 (CH_3-18 , CH_3-14) ; s , 0,97 (6H, CH_3-31 , CH_3-30) ; d , 0,86 ($J=6Hz$) (CH_3-21) ; $2s$ dédoublés, 1,61, 1,69 (CH_3-26 , CH_3-27) ; entre 0,20 et 0,80 (2H, cyclopropane) ; m , 3,28 (H-3 α) ; m , 5,10 (H-24).



127 Cycloarténol



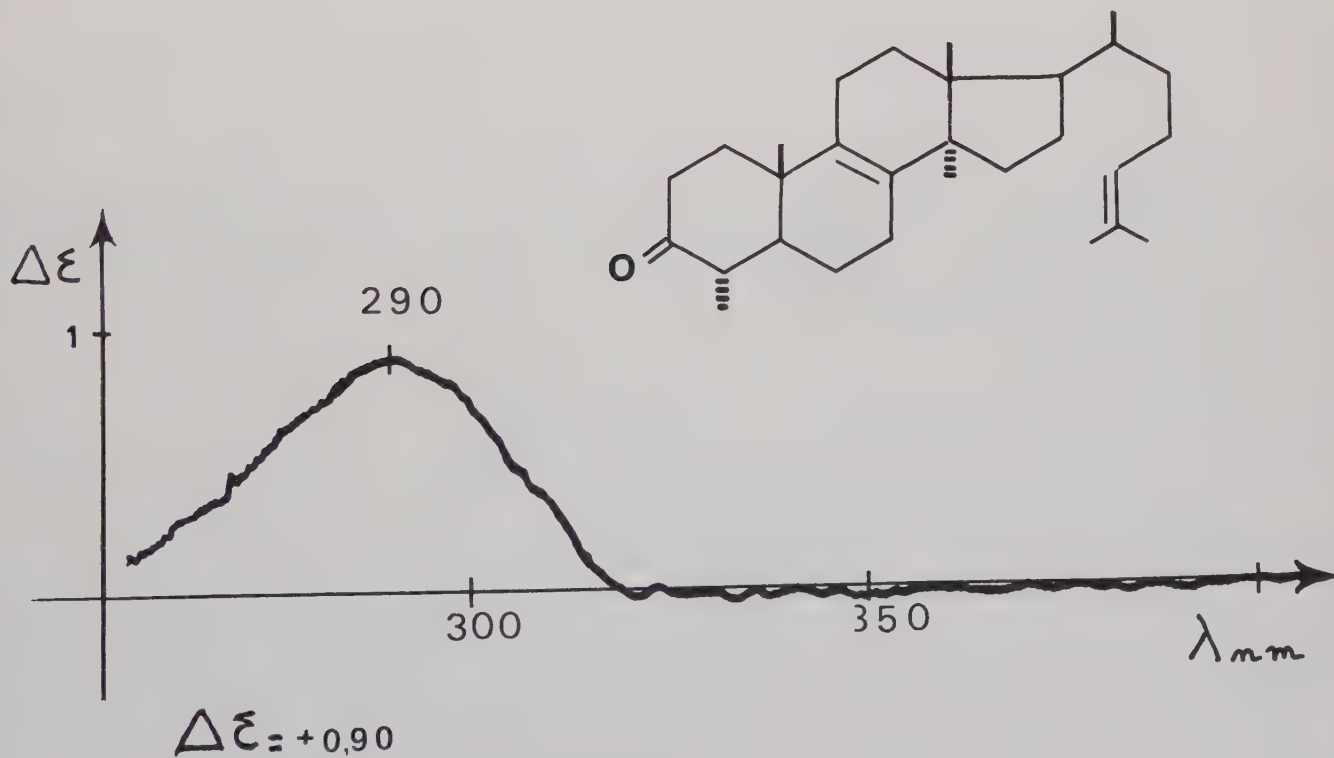
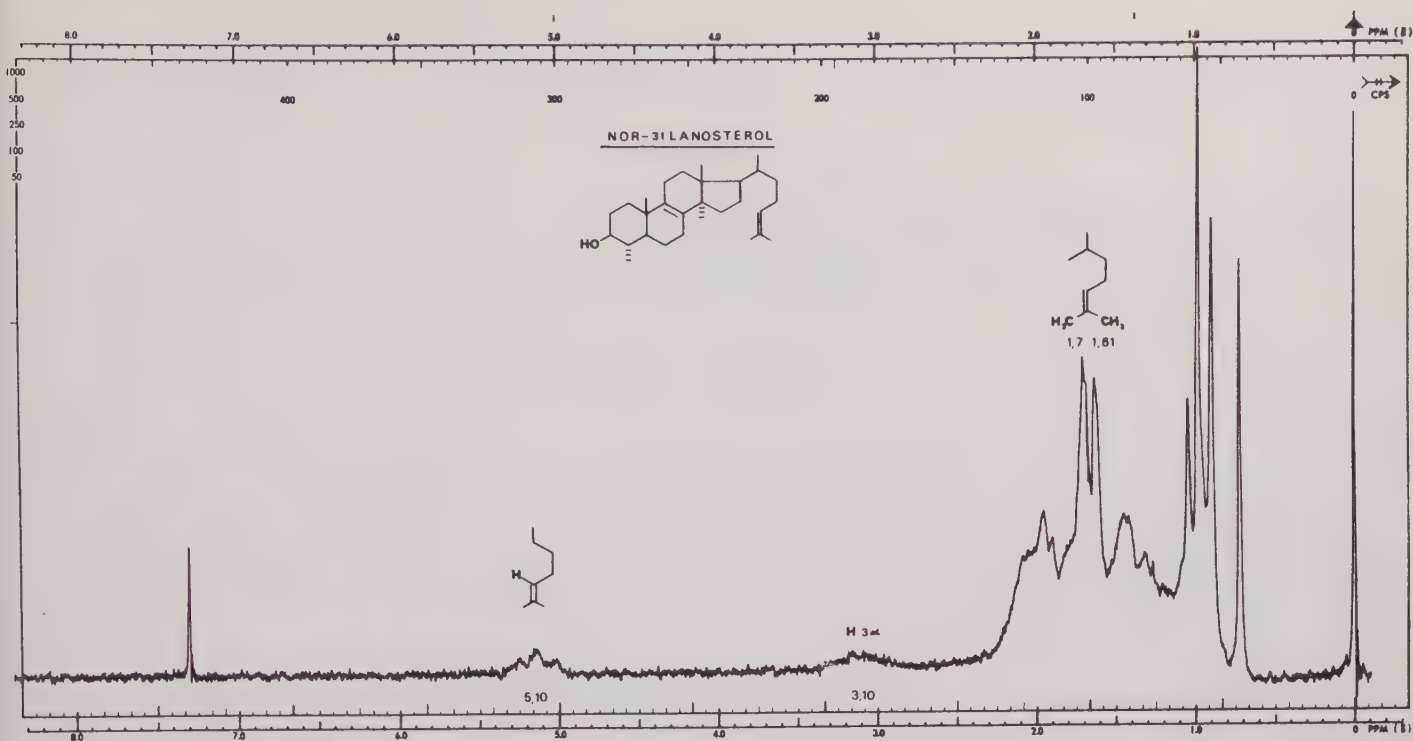
Nor-31 lanostérol : le nor-31 lanostérol a récemment été mis en évidence dans les feuilles de pomme de terre (88) ; son identification avait été basée sur le spectre de masse de son dérivé O-acétylé. Ce produit n'avait pas été décrit et nous donnons ses constantes physiques et celles de quelques-uns de ses dérivés. Le nor-31 lanostérol, 128, cristallise dans l'acétone, $F = 110^\circ$, $[\alpha]_D + 60^\circ$ (CHCl₃). Le spectre de masse confirme la formule brute : C₂₉H₄₈O, $M^+ = 412$, M-15, ions à m/e 285 et 245, 149, 109 (pic de base), 69 et 55. Spectre de RMN (fig. 4) : 3s, 0,71, 0,89, 0,97 (CH₃-14, CH₃-18, CH₃-19) ; 2d, 1,03, 0,89 (CH₃-21, CH₃-30) ; 2s dédoublés, 1,61, 1,69 (CH₃-26, CH₃-27) ; m, 3,10 (H-3 α), m, 5,10 (H-24).

Le O-acétyl nor-31 lanostérol a été préparé et son spectre de masse est identique à celui publié à propos de l'isolement de ce stéroïde des feuilles de la pomme de terre (88) (voir constantes partie expérimentale).

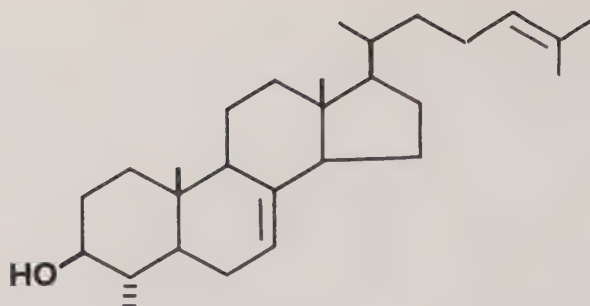
La nor-31 lanosténone, 129, a été obtenue par oxydation à l'aide du réactif sulfochromique dans l'acétone. Les constantes physiques sont données dans la partie expérimentale. La courbe de dichroïsme circulaire est identique à celle de la méthyl-4 α zymostérone (89), ce qui confirme la structure proposée, avec un méthyle-4 α .

La réduction de 129, par le borohydrure de sodium dans le méthanol, donne le mélange des deux alcools épimères en 3, le nor-31 lanostérol, 128, et l'épi-3 nor-31 lanostérol, 130. Ces deux alcools ont été séparés en CCM préparative et les constantes physiques de 130 sont données dans la partie expérimentale.

Déhydro-24 lophénol, 131 : nous n'avons pu isoler ce stéroïde à l'état pur de l'insaponifiable provenant des graines de F. latifolia. Il a été identifié après enrichissement par une nouvelle chromatographie, par comparaison avec un produit plus pur provenant de l'insaponifiable des graines de F. elastica. Il paraît être plus abondant dans ces graines qui, cependant, sont moins riches en nor-31 lanostérol. Le déhydro-24 lophénol, C₂₈H₄₆O, $F = 139^\circ$; spectre de masse : $M^+ = 398$, est caractérisé par son spectre de RMN : 3s, 0,52, 0,83, 0,98 (CH₃-14, CH₃-18, CH₃-19), 2d, 0,88, 0,98 (CH₃-21, CH₃-30), 2s dédoublés, 1,61, 1,69 (CH₃-26, CH₃-27) ; m, 3,10 (H-3 α), m, 5,10 correspondant à deux protons (H-7 et H-24).

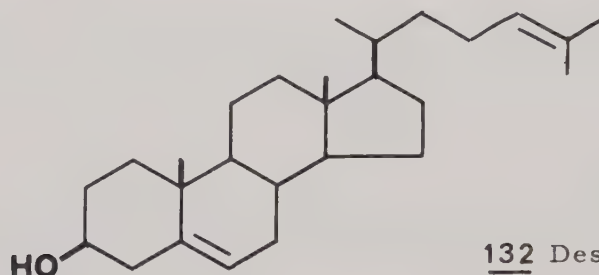


courbe de dichroïsme circulaire de la
NOR 31 LANOSTÉNONE



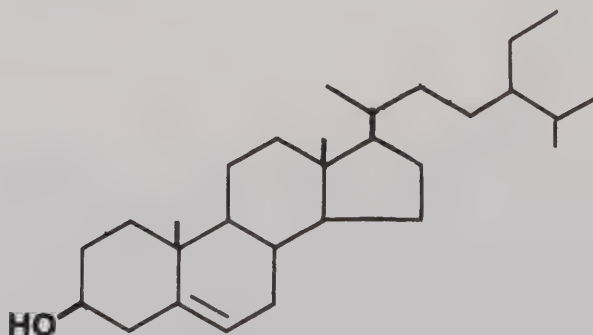
131 Déhydro-24 lophénol

Desmostérol, 132 : $C_{24}H_{44}O$, $F = 121^\circ$, $[\alpha]_D - 41^\circ$ ($CHCl_3$) ; identique à un produit de référence. Spectre de masse : $M^+ = 384$, $M-15$, ions à m/e 352, 316, 273 ; spectre de RMN : $2s$, 0,69, 1,02 (CH_3-18 , CH_3-19), d , 1,03 (CH_3-21), $2s$ dédoublés, 1,62, 1,68 (CH_3-26 , CH_3-27), m , 3,50 ($H-3\alpha$), m , 5,10 ($H-24$), m , 5,36 ($H-6$). Le dérivé O-acétyl a été préparé.



132 Desmostérol

β -sitostérol : l'insaponifiable de l'huile des graines de F. latifolia est caractérisé par l'abondance des stéroïdes comportant une double liaison en 24 contrastant avec la très faible proportion des dérivés d'alkylation en 24. Le seul phytostérol que nous ayons isolé de ces graines est le β -sitostérol, dont l'identification a été faite par comparaison avec un échantillon authentique.



133 β -sitostérol

GRAINES DE L'HOLARRHENA FLORIBUNDA

Le dégraissage à l'éther de pétrole des graines de H. floribunda donne 25% d'une huile fluide qui a été saponifiée et a donné 1,1% d'insaponifiable. La chromatographie de cet insaponifiable a été conduite dans les mêmes conditions que ci-dessus, ce qui a permis d'identifier le cycloarténol, 127, le nor-31 lanostérol, 128, le déhydro-24 lophénol, 131, et le desmostérol, 132.

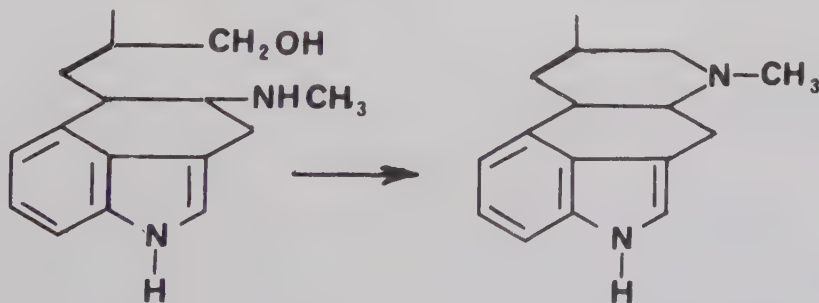
On note ici aussi la forte prépondérance des stéroïdes comportant une insaturation en 24, aucun produit d'alkylation en 24 n'ayant pu être mis en évidence au cours de cette analyse faite sur une petite quantité de graines (⁶⁷).

CONCLUSIONS

Il a été montré, dans ce travail, que les alcaloïdes contenus dans les graines du Funtumia latifolia appartiennent en majorité au groupe des irehdiamines. Ce résultat est identique à celui obtenu par HENTCHOYA (15) dans l'étude des graines du Funtumia elastica. On doit cependant signaler la présence d'une petite quantité d'un alcaloïde du type de l'holarrhimine (hydroxylée en 18) dans les graines de F. latifolia et du type de la konkurchine dans celles de F. elastica.

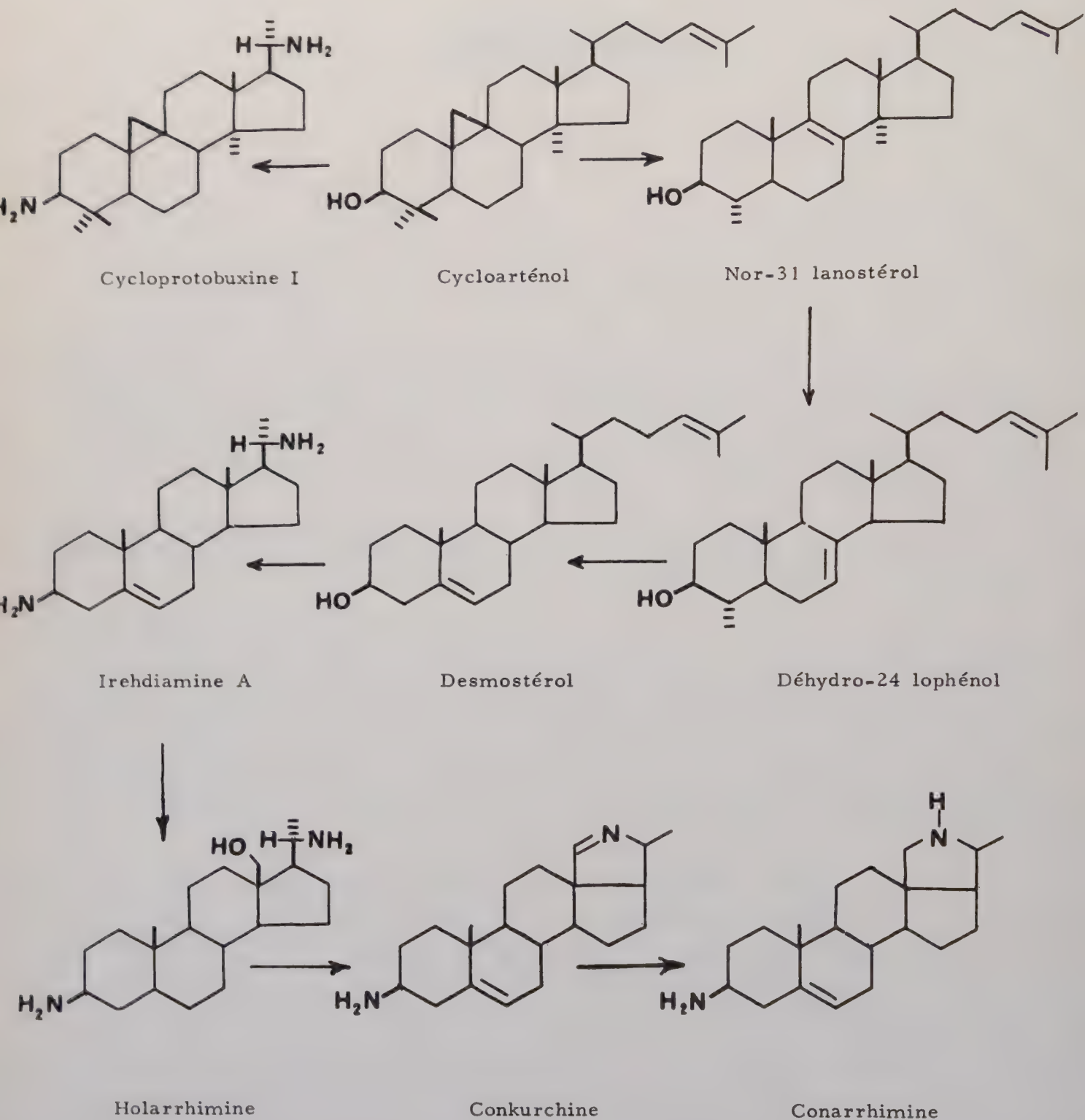
Les graines de l'Holarrhena floribunda renferment surtout des alcaloïdes du groupe de la conanine. Il en est de même de celles de l'H. antidysenterica dans lesquelles a été aussi signalée la présence de l'holarrhimine (65).

L'hypothèse a été avancée (6) que les alcaloïdes du groupe de la conanine seraient formés, dans la plante, par une oxydation du méthyle 18 de l'IDA. Cette oxydation conduit à l'alcool primaire de l'holarrhimine. Cet alcool primaire est à son tour oxydé en aldéhyde, dont la cyclisation avec l'amine primaire 20 α donne le système Δ^1 -pyrroline de la konkurchine. La réduction du groupe imino-18 conduit à la conarrhimine. Ce mode de cyclisation, réalisée à partir d'un alcool primaire et d'une fonction amine, a été démontré dans la biogénèse de certains alcaloïdes. C'est ainsi que le groupe CH_2OH des dihydrochanoclavines réagit rapidement en présence de cultures d'ergot de seigle, avec le groupe amine pour former le quatrième cycle des alcaloïdes de l'ergot (90).



Dihydro-chanoclavines

L'irehdiamine A, l'holarrhimine, la conkurchine et la conarrhimine conduisent à la plupart des alcaloïdes diaminés connus dans les *Funtumia* et les *Holarrhena*. Ces alcaloïdes en dérivent par méthylation des fonctions amines. C'est ainsi que la conessine est la N,N'-triméthyl conarrhimine ou le diméthylamino-3 β conanène-5, si l'on adopte le terme de conanine pour désigner le système pentacyclique de ce type d'alcaloïdes.



Les triterpènes tétracycliques et les stérols contenus dans l'insaponifiable de l'huile des graines du Funtumia latifolia et du Funtumia elastica sont exactement les mêmes que ceux isolés de l'insaponifiable de l'huile des graines de l'Holarrhena floribunda. On note une remarquable séquence de stéroïdes comportant une chaîne insaturée, non ramifiée en 24 et à terminaison isopropylidénique. Le passage de l'un à l'autre de ces stéroïdes se fait apparemment à partir du cycloarténol, par déméthylations successives et isomérisation de l'insaturation du squelette : cyclo-19, 9 β $\longrightarrow$ $\Delta^{8,9}$ $\longrightarrow$ $\Delta^{7,8}$ $\longrightarrow$ $\Delta^{5,6}$. On remarque la forte proportion de desmostérol, jusqu'ici rarement rencontré dans le règne végétal, si ce n'est dans certaines algues (91).

Il est admis que le cycloarténol joue, dans les plantes, un rôle équivalent à celui du lanostérol dans les tissus animaux (92, 93, 94, 95, 96). Les déméthylations successives, avec migration de la double liaison vers la position 5, 6, aboutissent au desmostérol.

Les spécialistes de la biosynthèse des stéroïdes en C₂₁ sont d'avis que le desmostérol, plutôt que le cholestérol, est le précurseur de ceux-ci dans les plantes (97). Le fait curieux est l'accumulation du desmostérol dans les graines de Funtumia et d'Holarrhena, ce qui pourrait être un argument contre son utilisation par la plante dans la biosynthèse des stéroïdes en C₂₁. On doit remarquer, cependant, que ce desmostérol n'existe, en quantité notable, que dans les graines et qu'il n'a pas été possible de le mettre en évidence dans d'autres parties de la plante. Les graines joueraient le rôle d'un organe de réserve renfermant les produits essentiels à la vie de la future plante.

Il apparaît très vraisemblable que la double liaison en 24 dans le desmostérol joue un rôle important dans la dégradation de la chaîne latérale vers les dérivés du prégnène-5. Cette dégradation se ferait par oxydation en 23, 22 et 20 et il semble que MM. CHARLES et OURISSON aient isolés les dérivés correspondants du desmostérol dans les fractions polaires de l'insaponifiable des graines de Funtumia. On peut donc admettre, avant que cela soit démontré ou infirmé par la technique du marquage, que les alcaloïdes des Buxus, dont la cycloprotobuxine I est le premier terme, se forment par dégradation de la chaîne latérale du cycloarténol et que les alcaloïdes des Funtumia et des Holarrhena, dont l'irehdiamine A est le premier terme, se forment, de même, à partir du desmostérol.

Dans la chaîne d'oxydation de l'irehdiamine A aboutissant à la conarrhimine, les graines de Funtumia jouent le rôle d'un "mutant" qui interrompt, à un certain stade, les étapes de la biosynthèse que les graines des Holarrhena mènent à leur terme. Les botanistes classent, dans la famille des Apocynacées, les Holarrhena dans la sous-famille des Plumiéroïdées, alors que la tribu des Kibatalinées, dont font partie les Funtumia, appartient à la sous-famille des Echitoïdées. Il est vrai que PICHON (98) considère les Holarrhena comme étant la souche, parmi les Plumiéroïdées, de la sous-famille des Echitoïdées, dont les graines d'Holarrhena possèdent notamment quelques caractéristiques. Les phytochimistes sont évidemment de cet avis et rapprocheraient volontiers les Funtumia des Holarrhena.

On constate que, de même que les graines des différents Funtumia ont une composition chimique identique, les graines des Holarrhena étudiées renferment pratiquement les mêmes alcaloïdes et l'on peut admettre que le contenu alcaloïdique de leurs graines caractérise les genres Funtumia et Holarrhena.

Par contre, le contenu alcaloïdique des feuilles des Funtumia, aussi bien que celui des feuilles des Holarrhena, présente des variations considérables d'une espèce à l'autre et l'on peut dire que les alcaloïdes contenus dans les feuilles caractérisent l'espèce.

Ces conclusions ont une certaine importance pour les phytochimistes et des études faites dans notre laboratoire permettent d'apporter des arguments sérieux dans un débat entre botanistes au sujet de l'identification d'une espèce. C'est ainsi que peut être rétablie l'espèce H. wulfsbergii, confondue avec H. floribunda, mais dont les feuilles ont une constitution chimique différente. De même H. crassifolia Pierre avait été confondu avec H. curtisii King et Gamble, et il a été possible de rétablir l'espèce H. crassifolia dont les feuilles renferment des alcaloïdes très différents de ceux de H. curtisii.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en tubes capillaires avec un appareil W. Buchi, d'après Tottoli. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec le Quick-polarimètre Jouan-Roussel, les produits étant, sauf exception, dissous dans le chloroforme (RP à 0,5% d'éthanol) à une concentration voisine de 1%. Les spectres I.R. ont été effectués, en suspension dans le nujol, sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN ont été réalisés dans le deutériochloroforme avec un Varian A-60 (référence 0, tétraméthylsilane) ; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectrographe MS 9. Les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur plaques de silice alcaline ou neutre, les alcaloïdes étant révélés par le réactif de Dragendorff et les stéroïdes neutres par l'acide sulfurique dilué au 1/2, la pulvérisation étant suivie d'un chauffage à 100°. Pour les chromatographies sur colonne, on a utilisé l'alumine Merck standardisée II - III et la silice Malinckrodt CC4 100-200 Mesh.

Les microanalyses ont été effectuées par le Laboratoire Central de Microanalyse du C.N.R.S.

EXTRACTION DES ALCALOÏDES DES GRAINES DE FUNTUMIA LATIFOLIA

1,25 kg de graines, en provenance de Côte d'Ivoire (plantation du km 17), sont grossièrement concassées au mortier, puis dégraissées une première fois par agitation avec un litre d'éther de pétrole. Elles sont alors pulvérisées et traitées trois fois, par agitation, avec chaque fois un litre d'éther de pétrole. Les solutions pétroléiques sont réservées (voir insaponifiables).

La poudre dégraissée est traitée, avec agitation, par un mélange de chlorure de méthylène/alcool éthylique/ammoniacal (2/2/0,25). On agite pendant 3 h. et filtre. Le résidu est traité encore 2 fois par agitation avec un mélange de chlorure de méthylène/alcool éthylique (1,5/1,5). Les solutions extractives réunies sont concentrées à 1,5 l. ;

on ajoute 1,5 l. d'eau, alcalinise par de l'ammoniaque à pH 10 et extrait par du chlorure de méthylène (3 l. en 6 fois). Le chlorure de méthylène est concentré à 1 l. auquel on ajoute 2 l. d'éther. La phase organique est traitée par 2 l. d'acide chlorhydrique n. Il se forme un précipité de chlorhydrates d'alcaloïdes qui est séparé par filtration et l'extraction est poursuivie avec de l'eau faiblement acide, puis avec de l'eau jusqu'à épuisement complet des alcaloïdes (réaction de Mayer négative).

Les solutions aqueuses sont alcalinisées par de l'ammoniaque, puis extraites par du chlorure de méthylène qui est lavé, séché et évaporé à sec, en terminant sous vide. On obtient un résidu d'alcaloïdes bruts pesant 11,47g.

Les chlorhydrates insolubles sont dissous dans un mélange de 200ml de méthanol et de 200ml de chlorure de méthylène. On ajoute 600ml d'eau ammoniacale au 1/10, sépare la phase organique et extrait 2 fois avec du chlorure de méthylène (500ml). Les phases organiques séchées et évaporées à sec laissent un résidu pesant 9,3g. L'examen en CCM des alcaloïdes solubles en phase acide et des alcaloïdes insolubles a montré qu'il s'agit d'un mélange pratiquement identique dans les deux cas. Les deux extraits alcaloïdiques bruts ont été réunis et le rendement total est de 20,77g (1,66%). Les caractéristiques en CCM et en CPG de ces alcaloïdes totaux ont été données dans le chapitre II.

Ces alcaloïdes ont été chromatographiés sur alumine et chaque fraction analysée en CCM et CPG (voir tableau II).

Méthylation des alcaloïdes totaux

19g d'alcaloïdes totaux sont dissous dans 50ml d'acide formique et 50ml d'aldéhyde formique à 40%. On laisse 3 h. 30' sur bain-marie bouillant, avec réfrigérant à air. Après refroidissement, on extrait par de l'éther, après alcalinisation avec de la soude diluée. L'éther est lavé, séché et évaporé à sec, laissant un résidu pesant 20g.

Ces alcaloïdes méthylés ont été chromatographiés dans les conditions décrites au chapitre II (voir tableau III).

Les fractions 1-17 donnent par cristallisation dans l'acétone un premier jet (3,5g) d'irehdiamine I, $F = 139-140^\circ$, dont les constantes physiques sont identiques à celles du bis-diméthylamino-3 β ,20 α prégnène-5, 38 de synthèse.

Les eaux-mères de l'IDI présentent en CPG deux pics dont l'un correspond à l'IDI majoritaire et le second à un nouveau produit de temps de rétention $IDI_{d_R} = 0,87$. Par concentration de ces eaux-mères, on isole un second jet (1,2g), puis un troisième jet (0,975g) d'IDI. Les eaux-mères sont alors enrichies en nouveau produit, les deux pics ayant pratiquement la même intensité.

On évapore à sec et le résidu (330mg) est chromatographié sur 10g d'alumine. On élue par fractions de 20ml :

Solvant	Fractions	Poids	
Cyclohexane	1 - 3	95mg	épi-3 IDI
-	4 - 5	27mg	épi-3 IDI (90%), IDI (10%)
-	6	9mg	épi-3 IDI (50%), IDI (50%)
Cyclohexane/ benzène (1/1)	7 - 9	88mg	épi-3 IDI (20%), IDI (80%)
	10	9mg	
Benzène	11 - 13	34mg	IDI

Les fractions 1-3 (95mg) présentent en CCM une tache principale surmontée d'une très légère tache secondaire et en CPG un pic correspondant à celui du bis-diméthylamino-3 α ,20 α prégnène-5, 40 (épi-3 IDI), de $^{IDI}d_R = 0,87$. On observe un second pic beaucoup plus faible dont le temps de rétention $^{IDI}d_R = 0,65$ est celui de la conessine. Par cristallisation dans l'acétone, on isole 28mg d'épi-3 irehdiamine I, F 148-150°, $[\alpha]_D - 42^\circ$, identique au produit de synthèse.

Les fractions 18-64 (tableau III) présentent en CCM, à côté de la tache principale de l'IDI, une tache secondaire de faible intensité. On cristallise dans l'acétone et obtient un premier jet (3,8g) d'IDI presque pure, F 137-138°. Par concentration, on obtient un second jet (1g), F 128-130°, présentant en CCM deux taches, $R_f = 0,35$ et $R_f = 0,40$ (silice alcaline). Le spectre de masse donne deux poids moléculaires, $M^+ = 372$ et $M^+ = 374$.

220mg de cristaux, F 128-130°, ont été dissous dans 15ml d'acide acétique et hydrogénés en présence de 100mg de platine Adams. Après 48 h., on filtre du catalyseur, dilue avec de l'eau, alcalinise avec de la soude et extrait par du chlorure de méthylène. On obtient 200mg de produit d'hydrogénation, ne présentant qu'une seule tache en CCM ($R_f = 0,35$), de poids moléculaire = 374 (spectre de masse). Par cristallisation dans l'acétone, on obtient 140mg de bis-diméthylamino-3 β ,20 α prégnane-5 α , F 112°, $[\alpha]_D + 23^\circ$ (99).

Calculé pour $C_{25}H_{46}N_2 = 374,63$	C% 80,15	H% 12,38	N% 7,48
Tr.	79,98	12,30	7,42

Spectre de RMN : $\underline{s}$, 0,63 (CH_3 -18), $\underline{s}$, 0,77 (CH_3 -19), $\underline{d}$ ($J=6Hz$), 0,85 (CH_3 -21), $\underline{s}$, 2,18 ($N(CH_3)_2$ en 20), $\underline{s}$, 2,28 ($N(CH_3)_2$ en 3).

Spectre de masse : $M^+ = 374$, $M-15$, ions à m/e 72 et m/e 84, $M-72 + 1$, m/e 303.

L'examen en CPG des fractions 65-67 montre, à côté du pic important de l'IDI, un second pic $^{IDI}d_R = 0,65$ qui est le temps de rétention de la conessine. Ces fractions (1,93g) sont dissoutes dans l'éthanol (10ml). On ajoute 2g d'acide oxalique dissous dans le minimum d'éthanol et porte à l'ébullition. Le précipité formé est essoré et traité par 20ml d'éthanol à l'ébullition. On filtre à chaud et obtient un résidu insoluble pesant 50mg, identique à un échantillon authentique d'oxalate de conessine, F = 280°. L'oxalate, dissous dans l'eau, alcalinisé par de la soude diluée, extrait par du CH_2Cl_2 , donne un résidu pesant 30mg cristallisé dans l'acétone, F 124°, $[\alpha]_D - 2^\circ$, spectre de R.M.N. et de masse identiques à ceux de la conessine, 62

Les fractions 71 - 95 sont insolubles dans le cyclohexane et peu solubles dans le benzène. On les dissout dans du méthanol et cette solution est triturée avec 10g d'alumine. On sèche sous vide et ajoute cette poudre à 120g d'alumine sur colonne. On élue par fractions de 100ml.

Solvant	Fractions	Poids
Cyclohexane	1-22	30mg
Benzène		
Benzène + CH_2Cl_2	23-34	260mg
CH_2Cl_2		
$CH_2Cl_2/MeOH$	35-45	3200mg

Les fractions 23 - 34 (260mg éluées par CH_2Cl_2) cristallisent directement par concentration du CH_2Cl_2 . On obtient 180mg de cristaux, $F = 225^\circ$. Par recristallisation dans l'acétone, le point de fusion se stabilise à $F = 233^\circ$. Le produit a les mêmes constantes physiques que la tétraméthylholarrhimine, 44 (spectre I.R. et spectre de masse) ; spectre de RMN : s, 1,02 (CH_3 -19), d, $J=7$ Hz, 1,04 (CH_3 -21), s, 2,28, (12H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3 β et 20 α), s, 3,50 (2 protons, CH_2 -18), m, 5,34 (H-6 oléfinique).

Les fractions très polaires 35 à 45 n'ont pas été étudiées plus avant. Elles renferment encore de la tétraméthylholarrhimine et d'autres produits hydroxylés.

Acétylation des alcaloïdes totaux

20g d'alcaloïdes sont dissous dans 85ml de pyridine anhydre ; on ajoute 50ml d'anhydride acétique et maintient 3 h. au bain-marie bouillant, puis une nuit au repos. On concentre à 50ml, dilue avec 100ml d'eau et extrait par de l'éther. L'éther est lavé, séché et évaporé à sec, laissant un résidu pesant 16g qui représente les produits neutres.

La solution aqueuse acide est alcalinisée par de la soude diluée et extraite par du chlorure de méthylène. La phase organique, lavée, séchée et évaporée laisse un résidu de produits basiques pesant 8,5g.

Les produits neutres sont caractérisés en CCM par 3 taches principales. La séparation est faite par chromatographie sur alumine.

Solvant	Fractions	Poids	
Benzène	1- 3	518mg	deux produits peu polaires
-	4- 5	139mg	- - - -
-	6-15	961mg	dérivés acétylés, <u>85</u> et <u>87</u>
Benzène/ CH_2Cl_2 (1/1)	16-25	3150mg	diacétyl IDD, <u>85</u> , et IDB, <u>87</u> traces de <u>86</u>
CH_2Cl_2	26-32	1414mg	diacétyl IDB, <u>87</u> , et IDC, <u>86</u>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1%	33-34	654mg	<u>87</u> + <u>86</u>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5%	35	90mg	<u>86</u> ⁺⁺ , traces de <u>87</u>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10%	36	85mg	<u>86</u> + produits très polaires
MeOH	37	390mg	<u>86</u> + produits très polaires

Chromatographie de 8,5g de produits acétylés neutres sur 250g d'alumine. Elution par fractions de 250ml ; chaque fraction est examinée en CCM (silice neutre ; CH_2Cl_2 3% MeOH ; révélation par Dragendorff + SO_4H_2).

Les fractions 6-15 (961mg) donnent, après plusieurs recristallisations dans l'acétone, 455mg de N,N'diacétyl irehdiamine D, 85, $F = 243-245^\circ$, $[\alpha]_D - 62^\circ$, identique au produit de synthèse. L'identification est faite par SM et RMN.

Les fractions 16-25 cristallisent dans l'acétone et donnent 1,05g de N,N'-diacétyl irehdiamine B, 87, $F 242-245^\circ$, $[\alpha]_D - 48^\circ$, dont les spectres de masse et de RMN sont identiques à ceux du produit de synthèse. Les eaux-mères de cristallisation de 87 (2,1g) sont rechromatographiées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On isole, dans les fractions de tête (élution par du benzène) 318mg de 85 et par du chlorure de

méthylène 469mg de 87, accompagné de produits plus polaires. Les fractions 19-26 se présentent comme un mélange homogène en CCM. Ce mélange cristallise dans l'acétone, mais la RMN révèle qu'il s'agit du mélange de la N,N'diacétyl IDB, 87, et de la N,N'-diacétyl irehdiamine C, 86, cette dernière ayant été obtenue par synthèse sera décrite plus loin.

Les produits basiques sont caractérisés en CCM par deux taches principales révélées par le réactif de Dragendorff, sans addition d'acide sulfurique. Ces produits basiques ont été identifiés par comparaison en CCM avec la N-3-acétyl irehdiamine H, 88, et la N-20-acétyl irehdiamine G, 89. Le spectre de RMN de ce mélange permet de distinguer les signaux typiques décrits à propos des N-acétyl IDH et IDG de synthèse, ainsi que ceux de l'IDI, 38.

Acétylation dans le méthanol : à une solution de 1g d'alcaloïdes totaux, on ajoute goutte à goutte 2ml d'anhydride acétique. La solution refroidie est versée dans 25ml d'eau, alcalinisée par de la soude et extraite par du chlorure de méthylène. Après évaporation à sec, le résidu (1,2g) est traité à l'ébullition dans 10ml de méthanol absolu. On évapore à sec. Le résidu analysé en CCM indique la présence des dérivés acétylés, 85, 86, 87, 88 et 89. Dans le spectre de RMN du produit d'acétylation dans le méthanol, on n'observe aucun signal correspondant au groupe méthoxyle de 90.

EXTRACTION DES ALCALOÏDES DES GRAINES DE L'HOLARRHENA FLORIBUNDA

Les graines (950g récoltées en Côte d'Ivoire) ont été grossièrement pulvérisées et épuisées au Soxhlet par de l'éther de pétrole. La solution pétroléique est réservée. La poudre dégraissée a été alcalinisée par de l'ammoniaque diluée au demi et traitée avec un mélange à parties égales de méthanol et de chlorure de méthylène, avec agitation, pendant 24 h. Après filtration, la phase organique est concentrée à un faible volume et diluée avec 500ml d'éther. On épuise en trois fois par 1 l. d'eau chlorhydrique à 5%. La phase aqueuse acide est alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par du chlorure de méthylène. On lave, sèche et évapore à sec sous vide et obtient un résidu d'alcaloïdes totaux pesant 10g.

Les alcaloïdes sont chromatographiés sur 300g d'alumine :

Solvant	Fractions	Poids	
Benzène	1- 6 }		
Benzène/éther 95/5	7- 9 }	4,85 g	Conessine, <u>62</u>
Benzène/éther 80/20	10-12	1,15	<u>62</u> + isoconessimine <u>64</u>
Benzène/éther 50/50	13-15 }	2,37	isoconessimine <u>64</u>
Ether	16-18 }		
Ethanol	19-24	1,34	<u>64</u> + produits plus polaires

Chromatographie de 10g d'alcaloïdes totaux des graines d'H. floribunda sur 300g d'alumine. Elution par fractions de 100ml.

Les fractions 1-9 sont pratiquement pures en CCM (plaque de silice alcaline ; solvant : chlorure de méthylène + 10% de méthanol en volume ; révélation par pulvé-

risation de réactif de Dragendorff). Par cristallisation dans l'acétone, on isole 3,20g de conessine, F 125°, dont les spectres I.R. et de RMN sont identiques à ceux d'un échantillon de référence.

Les fractions 13-18 sont presque unitaches en CCM. La cristallisation dans l'acétone donne 1,20g d'isoconessimine, F 90°, dont les spectres I.R. et de RMN sont identiques à ceux d'un échantillon de référence.

Les fractions 19-24 renferment un mélange complexe d'isoconessimine et de petites quantités d'alcaloïdes plus polaires. On les chromatographie de nouveau sur 50g d'alumine hydratée à 6%.

L'élution par du benzène puis par le mélange benzène/éther 95/5 livre 0,42g d'isoconessimine.

L'élution par le mélange benzène/éther 90/10, puis 80/20 permet d'isoler 0,35g d'un alcaloïde presque pur en CCM, qui est obtenu cristallisé sous forme de chlorhydrate dans le méthanol (F>300°). L'identification à la conamine est faite par examen des données spectrales (RMN en particulier).

Enfin, l'élution par de l'éther pur, puis par de l'éther renfermant des quantités croissantes d'éthanol fournit 0,45g d'un mélange d'alcaloïdes plus polaires, dont l'un est majoritaire mais n'a pu être obtenu à l'état cristallin. L'examen de son spectre de RMN indique qu'il s'agit d'un produit possédant le squelette du conanène-5 (singulet de méthyle 19 ; doublet de méthyle 21 ; système AX du méthylène 18 ; multiplet du proton oléfinique en 5) ; l'absence de signaux correspondant à des groupes N-CH₃ permet de postuler qu'il s'agit d'un amino norconanène. La preuve de sa structure est apportée par méthylation selon la méthode à l'acide formique/formaldéhyde : le mélange est traité par 10cm³ d'acide formique et 10cm³ de solution de formaldéhyde à 40%, au bain-marie pendant 4 h. On refroidit, dilue avec de l'eau et alcalinise par de la soude. On extrait par de l'éther qui, après traitement habituel donne un résidu pesant 320mg. Celui-ci est chromatographié sur 10g d'alumine et l'on recueille, dans les premières fractions d'élution par du benzène, 200mg de conessine, cristallisée dans l'acétone. Il est évident que l'alcaloïde qui a été méthylé dans ces conditions doit être la conarrhimine ou amino-3β norconanène-5.

Il est à noter que, ni dans les solutions mères de cette conessine, ni dans les fractions ultérieures de la chromatographie, on n'a pu mettre en évidence de diamines dérivées du prégnène-5 : tétraméthylirehddiamine ou tétraméthylholarrhimine.

Les résultats exprimés en pourcentage sont, par rapport aux alcaloïdes bruts : conessine 60%, isoconessimine 30%, conamine 4%, conarrhimine 1 à 2%.

Spectres de RMN des alcaloïdes isolés :

Conessine : s (3H), 0,93 (CH₃-19), d (3H) J=6,5, 1,03 (CH₃-21), AX, J=10, 1,83 et 2,97 (CH₂-18), s (3H), 2,20 (N-CH₃), s (6H), 2,28 (N(CH₃)₂), m, 5,35 (H-6).

Isoconessimine : s (3H), 0,94 (CH₃-19), d (3H), 1,03, J=6,5, (CH₃-21), AX, J=10, 1,84 et 2,98 (CH₂-18), s (3H), 2,20 (N-CH₃), s (3H), 2,43 (N-CH₃ 3β), m, 5,35 (H-6).

Conamine : s (3H), 0,93 (CH₃-19), d (3H), J=6,5, 1,03 (CH₃-21), AX, J=10, 1,83 et 2,97 (CH₂-18), s (3H), 2,20 (N-CH₃), m, 5,35 (H-6).

SYNTHÈSE DES IREHDIAMINES

La cyclo-3 α ,5 α hydroxy-6 β prégane one-20 (i-prégnénolone), 93, a été préparée selon (100).

Cyclo-3 α ,5 α dihydroxy-6 β ,20 β prégane, 94

A une solution de 6g de 93, dans 300ml de méthanol, on ajoute lentement, en une heure, et avec agitation magnétique, 3g de borohydrure de potassium. Après repos à la température du laboratoire pendant 12 h., on dilue avec de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène qui est lavé, séché et distillé à sec. Le résidu pèse 6g et cristallise dans l'acétone ; 1^{er} jet : 4,73g, F 90-92°. Un échantillon, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes : F 92° (acétone), F 79-80° (méthyléthylcétone), $[\alpha]_D + 25^\circ$.

I.R. : ν OH à 3400cm⁻¹, cyclopropane à 1020 et 810cm⁻¹.

RMN : signaux du cyclopropane entre 0,15 et 0,60 ; s, 0,83 (CH₃-18) ; s, 1,06 (CH₃-19) ; d, J=6Hz, 1,15 (CH₃-21), t, J=3Hz, 3,28 (H-6e), m, 3,75 (H-20).

Calculé pour C ₂₄ H ₃₄ O ₂ = 318,48	C% 79,19	H% 10,76
tr.	78,95	10,63

Azido-3 β hydroxy-20 β prégnène-5, 95

On dissout 15,1g de 94 dans 204ml de solution benzénique d'acide azothydrique (77) ; on ajoute 15ml de monoéthérate de trifluorure de bore redistillé. La solution est agitée pendant 3h. à la température du laboratoire. On lave avec de l'ammoniaque diluée, puis de l'eau salée, sèche et évapore à sec sous vide. Le résidu (16g) est cristallisé dans l'acétone, F 143-145°, $[\alpha]_D - 50^\circ$.

Calculé pour C ₂₁ H ₃₃ ON ₃ = 343,50	C% 73,42	H% 9,68	O% 4,66	N% 12,23
tr.	73,20	9,73	4,62	12,18

I.R. : ν N $\equiv$ N à 2100cm⁻¹, N-N à 1250cm⁻¹, OH à 3200cm⁻¹, C=C à 800cm⁻¹.

RMN : s, 0,73 (CH₃-18), s, 1,01 (CH₃-19), d, J=6Hz, 1,13 (CH₃-21), m, 3,15 (H-3 α), m, 3,75 (H-20 α), m, 4,5 (H-6 oléfinique).

Amino-3 β hydroxy-20 β prégnène-5, 96

On dissout 95 (600mg) dans 60ml d'éther et ajoute 600mg de LiAlH₄. Après 4 h. d'agitation à la température du laboratoire, on détruit l'excès de réactif par de l'éther humide, puis par une solution saturée de sulfate neutre de sodium. On filtre et évapore à sec. Le produit (550mg) est cristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (8/2), F 221°, $[\alpha]_D - 67^\circ$.

Calculé pour C ₂₁ H ₃₅ ON = 317,50	C% 79,44	H% 11,11	O% 5,04	N% 4,41
tr.	79,30	11,10	5,15	4,64

SM : $M^+ = 317$, M-15 et m/e 56.

I.R. : ν OH à 3200 et 1090 cm^{-1} , NH_2 à 3200 et 1555 cm^{-1} , C=C à 800 cm^{-1} .

RMN : s, 0,76 (CH_3 -18), s, 1,00 (CH_3 -19), d, J=6Hz, 1,13 (CH_3 -21), m, 3,75 (H-20 α), m, 5,35 (H-6 oléfinique).

Amino-3 β prégnène-5 one-20, holaphyllamine, 12

On dissout 96 (200mg) dans 5ml d'acide acétique. On ajoute goutte à goutte une solution de CrO_3 dans un mélange d'eau (1ml) et d'acide acétique (5ml) et agite pendant 12 h. L'excès de réactif est détruit par addition de 2ml d'éthanol. On alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Celui-ci est séché et évaporé à sec sous vide. On obtient une laque qui est dissoute dans 5ml de méthanol. A cette solution, on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique et évapore à sec sous vide. Le résidu est recristallisé dans le méthanol et est parfaitement identique au chlorhydrate de l'holaphyllamine, alcaloïde retiré des feuilles de l'H. floribunda (50).

Azido-3 β tosyloxy-20 β prégnène-5, 97

On dissout l'azide 95 (3,56g) dans 15ml de pyridine anhydre. On ajoute 3g de chlorure d'acide p-toluène sulfonique recristallisé. Après une nuit de repos à l'obscurité, on dilue avec de l'eau et extrait par un mélange benzène/éther (1/1). La phase organique est lavée abondamment avec de l'eau, séchée et évaporée à sec sous vide. Pour analyse, le produit (4,98g) est recristallisé dans l'acétone, F 147°, $[\alpha]_D -32^\circ$.

Calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$	C% 67,57	H% 7,88	N% 8,44
tr.	67,96	7,92	8,67

NB : les dérivés tosyloxy-20 ne doivent pas être chromatographiés, ni recristallisés dans les solvants hydroxylés. Ils donnent très facilement lieu à la transposition D-homo (80, 81, 82).

RMN : s, 0,70 (CH_3 -18), s, 1,00 (CH_3 -19), d, J=6Hz, 1,20 (CH_3 -21), s, 2,47 (CH_3 aromatique), m, 3,17 (H-3 α), m, 4,70 (H-20 α), m, 5,4 (H-6), signaux du benzène p-disubstitué à 7,6.

Azidolyse de 97

On dissout 10g d'azoture de sodium dans 75ml d'HMPT fraîchement redistillé et maintient entre 90-95°. On ajoute 2,5g de 97 et agite pendant 3 h. Après dilution avec de l'eau, on extrait par un mélange benzène/éther (1/1) qui est lavé, séché et évaporé à sec sous vide. Le résidu (1,9g) montre en CCM la présence de deux produits. On les sépare par chromatographie sur 60g de silice ; l'élution est faite par fractions de 10ml :

Solvant	Fractions	Poids	
Cyclohexane	6-35	568mg	produit d'élimination, <u>98</u> (32%)
	36-46	170mg	<u>98</u> + traces de <u>92</u>
	47-94	770mg	diazido-3 β ,20 α prégnène-5, <u>92</u> (65%)
Cyclohexane/benzène (1/1)	95-101	290mg	<u>92</u>

Azido-3 β prégnadiène-5,17 cis, 98

Les fractions de chromatographie 6-35 sont recristallisées dans l'acétone. Après trois recristallisations, $F\ 62^\circ$, $[\alpha]_D - 44^\circ$,

calculé pour	$C_{21}H_{31}N_3$	=	325,48	C%	77,49	H%	9,60	N%	12,91
tr.					77,47		9,57		12,80

I.R. : $\text{N}\equiv\text{N}$ à 2100cm^{-1} , N-N à 1250cm^{-1} .

RMN : s, 0,90 (CH₃-18), s, 1,01 (CH₃-19), d, J=7Hz, de t, J=1,9, 1,65 (CH₃-21), m, 2,28 (CH₂-16), q, J=7Hz de t, J=1,9, 5,1 (H-20), m, 5,40 (H-6).

Diazido-3 β ,20 α prégnène-5, 92

Les fractions de chromatographie 47-94 (770mg) sont recristallisées dans l'acétone. Après trois recristallisations, F 115-116°, $[\alpha]_D - 15^\circ$.

Calculé pour	$C_{21}H_{32}N_6$	=	368,51	C%	68,44	H%	8,75	N%	22,81
tr.					68,28		8,86		23,00

I.R. : $\text{N}\equiv\text{N}$ à 2100cm^{-1} , $\text{N}-\text{N}$ à 1250cm^{-1} .

RMN : s, 0,70 (CH₃-18), s, 1,01 (CH₃-19), d, J=6Hz, 1,33 (CH₃-21), m, 3,20 (H-3 α), m, 5,40 (H-6).

Diamino-3 β ,20 α prégénène-5, irehdiamine A, 30

On dissout le diazido-3 β ,20 α prégnène-5, 92 (500mg) dans 20ml d'éther anhydre. A cette solution, on ajoute lentement une solution de LiAlH₄ dans l'éther, préparée à partir de 500mg d'alumino-hydrure et de 30ml d'éther. On agite à la température du laboratoire pendant 2 h. L'excès d'hydrure est détruit par addition d'éther humide, puis d'une solution saturée de sulfate neutre de sodium. On épuise avec de l'éther et obtient 500mg de produit. Celui-ci est dissous dans 5ml d'éthanol à 95°. On ajoute quelques gouttes d'HCl concentré et le dichlorhydrate cristallise. Ce chlorhydrate est recristallisé dans l'éthanol et est parfaitement identique au chlorhydrate d'irehdiamine A extrait des feuilles du F. elastica (13). L'IDA base est préparée à partir de ce dichlorhydrate et recristallise dans l'hexane, F 148°, $[\alpha]_D$ - 48° (CHCl₃/MeOH, 1/1).

Les spectres de RMN du produit de synthèse et du produit naturel sont superposables : s, 0,69 (CH₃-18), s, 1,00 (CH₃-19), d, J=6Hz, 1,12 (CH₃-21), s élargi disparaissant par deutériation, 1,18 (NH₂), m, 5,30 (H-6).

Irehdiamine B, 31

- Holaphyllaminol, 96, a été décrit à propos de la synthèse de l'IDA.

- N-carboéthoxy holaphyllaminol, 99 : on dissout 8,57g de 96 dans un mélange de 150ml de CHCl₃ et de 75ml de CH₂Cl₂. A cette solution refroidie, on ajoute, en agitant, une solution de 3,5ml de chlorocarbonate d'éthyle dans 6,5ml de CHCl₃. Après une heure d'agitation, on ajoute 20ml d'une solution de NaOH 4N. L'agitation est poursuivie pendant 4 h. La phase organique est lavée, séchée et tirée à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'acétone, F 221°, [α]_D - 60°.

Calculé pour C ₂₄ H ₃₉ O ₃ N	C% 73,69	H% 9,88	N% 3,64
tr.	73,99	10,09	3,60

I.R. : ν OH à 3460cm⁻¹, NH à 3300 et 1535cm⁻¹, C=O à 1700cm⁻¹, C-N à 2872cm⁻¹.

RMN : s, 0,78 (CH₃-18), s, 1,01 (CH₃-19), d, J=6Hz, 1,15 (CH₃-21), t, J=7Hz, 1,24 (CH₃ du groupe éthyle), q, J=7, 4,12 (CH₂ du groupe éthyle), m, 5,37 (H-6), d, J=8Hz, 4,61 (NH-COR).

- N-carboéthoxy amino-3β tosyloxy-20α prégnène-5, 100 : 6,57g de 99 sont tosylés selon la technique habituelle (voire 97). On obtient 7,95g de produit qui est cristallisé dans l'acétone, F 177°, [α]_D - 39°.

Calculé pour C ₃₁ H ₄₅ O ₅ NS	= 542,74	C% 68,28	H% 8,56	N% 2,61	S% 6,1
tr.		68,45	8,34	2,58	5,9

I.R. : ν NH à 3320 et 1545cm⁻¹, C=O à 1688cm⁻¹, tosyloxy à 1600, 1190 et 1175cm⁻¹.

RMN : s, 0,72 (CH₃-18), s, 0,98 (CH₃-19), d, J=6Hz, 1,19 (CH₃-21), t, J=7Hz, 1,24 (CH₃ du groupe éthyle), q, J=7Hz, 5,34 (CH₂ de l'éthyle), d, J=8Hz, 4,54 (NH-CO), 2d, J=8Hz, 7,32 et 7,81 (protons aromatiques).

- Azidolyse de 100 : A une suspension de 5g de NaN₃ dans 100ml de HMPT, on ajoute, peu à peu et en agitant, 7,5g de 100. On chauffe à 80° pendant 3h. 30'. Après refroidissement, le mélange est dilué par 900ml d'eau et extrait par du benzène. Les solutions benzéniques sont lavées, séchées et évaporées à sec. Le résidu est formé du mélange du produit d'élimination 102 et du produit de substitution 101. Ces deux produits ne sont pas séparés.

Le mélange a été dissous dans 100ml de THF anhydre et l'on a ajouté 7g de LiAlH₄. Après 4h. 30' d'ébullition à reflux, l'excès d'hydruure est détruit par de l'éther humide, puis par de l'eau saturée de sulfate de sodium. On filtre et épuise le résidu par du chlorure de méthylène. Les solutions organiques évaporées à sec laissent un résidu (4,6g) dont l'examen en CCM montre qu'il est constitué par deux produits.

On chromatographie ce mélange sur alumine : au cours de l'essai de solubilisation dans le benzène, pour chromatographie, on isole un insoluble (600mg) qui a été identifié à l'IDB, 31. La solution benzénique est chromatographiée sur 130g d'alumine. Les fractions éluées par le benzène sont constituées par le produit d'élimination.

Méthylamino-3 β prégnadiène-5,17 cis, 103

Cristallisé dans le méthanol, F 68°, $[\alpha]_D - 52^\circ$.

Calculé pour C ₂₂ H ₃₅ N	=	313,51	C%	83,69	H%	11,13	N%	3,82
tr.				84,07		11,26		4,07

I.R. : C-N à 2868cm⁻¹, Δ^{17} cis à 798 et 809cm⁻¹, C=C à 1672 et 1642cm⁻¹.

SM : M⁺ = 313, M-15, pic de base à m/e 70 (CH₃NH⁺=CH-CH=CH₂).

RMN : s, 0,90 (CH₃-18), s, 1,00 (CH₃-19), d de t, J_{20,21}=7Hz, J_{21,16}=2Hz, 1,66 (CH₃-21), s, 2,43 (N-CH₃), q de t, J_{20,21}=7Hz, J_{20,16}=2Hz, 5,13 (H-20), m, 5,34 (H-6).

Les fractions éluées par le mélange éther/MeOH 1%, sont constituée par un mélange de 31 et de 103. Les fractions éluées par le mélange éther/MeOH 5% et par MeOH donnent l'IDB, 31, qui a été purifiée par préparation de son dichlorhydrate dans le méthanol.

Méthylamino-3 β amino-20 α prégnène-5, irehdiamine B, 31

Le produit est cristallisé dans le benzène, F 111°, $[\alpha]_D - 65^\circ$.

I.R. : ν NH à 3270 et 1580cm⁻¹, C=C à 1665cm⁻¹, C-N à 2800cm⁻¹ (CHCl₃) dichlorhydrate, NH à 3390, 1615 et 1510cm⁻¹, NH₃⁺ à 2040cm⁻¹, NH₂⁺CH₃ à 2455cm⁻¹ (nujol).

RMN : s, 0,68 (CH₃-18), s, 0,99 (CH₃-19), d, J=6,5Hz, 1,10 (CH₃-21), s, 2,43 (N-CH₃), m, 5,32 (H-6).

L'IDB se carbonatant très rapidement, les dérivés suivants ont été préparés :

N-20-isopropylidène : obtenu par cristallisation de l'IDB dans l'acétone, F 118°, $[\alpha]_D - 25^\circ$

Calculé pour C ₂₅ H ₄₂ N ₂	=	370,61	C%	81,01	H%	11,26	N%	7,56
tr.				81,39		11,26		7,33

I.R. : ν NH à 3270cm⁻¹, C-N à 2875 et 2805cm⁻¹, C=N à 1673cm⁻¹.

SM : M⁺ = 370, M-15, M-57 (perte de (CH₃)₂C=NH), pic de base à m/e 70 (NHCH₃ en 3). pics à m/e 58 (CH₃)₂C=NH₂⁺, 301 (M-71 + 2H⁺), 84 (CH₃CH=N⁺=C(CH₃)₂).

RMN : s, 0,73 (CH₃-18), s, 1,00 (CH₃-19), d, J=6Hz, 1,07 (CH₃-21), 2s, 1,82 et 1,95 (C=C(CH₃)₂), s, 2,43 (N-CH₃), m, 5,33 (H-6), m, 3,42 (H-20).

N-20 salicylidène : On dissout 275mg d'IDB dans 4ml de MeOH. A cette solution, on ajoute goutte à goutte 0,2ml d'aldéhyde salicylique fraîchement redistillé, en agitant pendant 5mn. Le produit cristallise en cristaux oranges. Après repos en glacière, on essore les cristaux qui sont lavés avec du méthanol. On obtient 177mg qui sont recristallisés pour analyse dans le méthanol, F 193-194°, $[\alpha]_D + 1^\circ$. Les spectres I.R., de RMN et de masse sont identiques à ceux du salicylidène de l'irehdiamine B naturelle.

Calculé pour C ₂₉ H ₄₂ ON ₂	=	434,64	C%	80,13	H%	9,74	O%	3,68	N%	6,45
tr.				80,34		9,63		3,76		6,22

RMN : s, 0,74 (CH₃-18), s, 1,00 (CH₃-19), d, J=6,5Hz, 1,30 (CH₃-21), s, 2,43 (N-CH₃), m, 3,26 (H-20), m, 5,35 (H-6), s, 8,3 (C-CH=N), signaux à 6,75 et 7,45 (aromatiques).

Irehdiamine C, 32

La synthèse de l'holafébrine, 6, à partir de la prégnénolone a été décrite dans⁽⁸⁵⁾.

- N-carboéthoxy holafébrine, 109 : On dissout 970mg de 6 dans 25ml de CH₂Cl₂ et ajoute goutte à goutte 2ml de chloroformiate d'éthyle dans 15ml de CH₂Cl₂, en agitant. Après 15mn d'agitation, on ajoute 3ml de soude 0,4 N et poursuit l'agitation pendant 12 h. La phase organique est lavée, séchée et évaporée à sec. Le résidu (1,09g) cristallise dans l'acétone, F 160-161°, $[\alpha]_D - 41^\circ$.

RMN : s, 0,72 (CH₃-18), s, 1 (CH₃-19), d, 1,05, J=6,5Hz (CH₃-21), t, 1,21, J=7Hz (CH₃-éthoxy), q, 4,06, J=7Hz (CH₂-éthoxy), s, 1,75 disparaît à deutériation (OH), m, 5,35 (H-6).

- N-carboéthoxy amino-20 α tosyloxy-3 β prégnène-5, 110 : On dissout 4g de 109 dans 10ml de pyridine anhydre et ajoute 4g de chlorure de tosyle. Après une nuit à l'obscurité, on dilue avec de l'eau et extrait par du benzène 4,5g de produit de tosylation, dont la pureté est contrôlée par CCM et qui est utilisé tel quel.

- Azidolyse de 110 : Le tosylate 110 (4,5g) est dissous dans 50ml d'une solution d'acide azohydrique dans le benzène⁽⁷⁷⁾. On agite et ajoute lentement 9ml d'éthérate de trifluorure de bore. On continue l'agitation pendant 3 h. 30'. La phase organique est lavée avec de l'eau ammoniacale, puis à l'eau distillée. On sèche et évapore à sec. Le résidu (3,38g) est chromatographié sur silice ; par élution avec du benzène, on a obtenu 1,67g de produit pur en CCM et cristallisé dans l'acétone : N-carboéthoxy amino-20 α azido-3 β prégnène-5, 111, F 102-103°, $[\alpha]_D - 19^\circ$.

SM : M⁺ = 415, pics à m/e 400, 387, 326, 257, 116 (pic de base), 72, 56.

RMN : s, 0,74 (CH₃-18), s, 1,00 (CH₃-19), d, 1,06, J=6,5Hz (CH₃-21), t, J=7Hz et q J=7Hz, 1,20 et 4,10 (éthoxyle), m, 5,34 (H-6).

- Amino-3 β méthylamino-20 α prégnène-5, IDC, 32 : L'azide, 111 (1,35g) est réduit par LiAlH_4 / THF. Après destruction de l'excès d'hydruide, on obtient 1,3g de produit qui est chromatographié sur alumine. Par élution avec du CH_2Cl_2 renfermant des proportions croissantes de méthanol, on isole 962mg d'IDC pure en CCM. Ce produit n'a pas été obtenu cristallisé. On a préparé le chlorhydrate dans le méthanol : on dissout la base (962mg) dans 4ml de MeOH, ajoute 4 gouttes d'HCl et porte à la glacière. Le précipité cristallin est essoré (477mg) et recristallisé dans le méthanol. Le dichlorhydrate d'IDC présente les constantes suivantes : $F > 300^\circ$, $[\alpha]_D - 44^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1/1).

La base se carbonatant très rapidement, les spectres de masse et de RMN sont faits sur l'IDC préparée extemporanément à partir du dichlorhydrate.

SM : $M^+ = 330$, M-15, 315, m/e 273 (pic de base), 72, 84 et 56.

RMN : s, 0,70 (CH_3 -18), s, 0,98 (CH_3 -19), d, $J=6,5\text{Hz}$, 1,07 (CH_3 -21), s, 1,35 disparaissant par deutériation (NH_2), s, 2,36 (N- CH_3), m, 5,30 (H-6).

Irehdiamine D, 33

La préparation de l'IDD a été décrite par HENTCHOYA ⁽¹⁵⁾ : l'IDA, traitée par le chlorocarbonate d'éthyle, en présence de soude, conduit à la N,N'-dicarboéthoxy IDA, 112, dont la réduction par LiAlH_4 donne l'IDD cristallisant dans l'acétone, F $103-104^\circ$, $[\alpha]_D - 56^\circ$.

Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2$	=	344,57	C%	80,17	H%	11,70	N%	8,13
tr.				79,95		11,81		8,06

SM : $M^+ = 344$, pics à m/e 58 (pic de base) et 70.

RMN : s, 0,69 (CH_3 -18), s, 0,99 (CH_3 -19), d, $J=6\text{Hz}$, 1,07 (CH_3 -21), 2s, 2,41 et 2,35 (2 N- CH_3), m, 5,35 (H-6).

Irehdiamine E, 34

- N-carboéthoxy méthylamino-3 β hydroxy-20 β prégnène-5, préparé selon la technique habituelle de "cathylation", à partir de 6,9g d'holaphyllinol, 113 ⁽⁵²⁾. Cristallise dans l'acétone, F 161° , $[\alpha]_D - 62^\circ$.

Calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$	=	403,59	C%	74,65	H%	10,24	N%	3,51
tr.				74,40		10,24		3,47

I.R. : νOH à 3520cm^{-1} , C=O à 1688cm^{-1} .

RMN : s, 0,78 (CH_3 -18), s, 1,02 (CH_3 -19), d, $J=6\text{Hz}$, 1,14 (CH_3 -21), t, $J=7\text{Hz}$, 1,25 (CH_3 de l'éthyle), q, $J=7\text{Hz}$, 4,13 (CH_2 de l'éthyle), s, 2,82 (N- CH_3), m, 5,34 (H-6).

- N-carboéthoxy méthylamino-3 β tosyloxy-20 β prégnène-5, 114, préparé selon la technique de tosylation habituelle à partir du précédent. Cristallise dans l'acétone, F 152° , $[\alpha]_D - 36^\circ$.

L'IDE se carbonatant très rapidement, on a préparé le dichlorhydrate dans le méthanol, $F > 300^\circ$, $[\alpha]_D - 38^\circ$ (MeOH).

I.R. : $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2860cm^{-1} , NH_3^+ non visible. La base est obtenue à partir de ce chlorhydrate, F $90-100^\circ$ (non crist.), I.R. : $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2840 et 2770cm^{-1} .

RMN : $\underline{s}$, 0,70 (CH_3 -18), $\underline{s}$, 0,99 (CH_3 -19), $\underline{d}$, $J=6,5\text{Hz}$, 1,14 (CH_3 -21), $\underline{s}$, 2,30 (N-CH_3), $\underline{m}$, 5,33 (H-6).

- N-20-acétyl IDE : 200mg d'IDE base sont dissous dans 5ml de méthanol. On ajoute goutte à goutte 1 ml d'anhydride acétique. On laisse revenir à la température ambiante et évapore à sec sous vide. Le produit est cristallisé dans l'acétone, F 249° , $[\alpha]_D - 41^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 6/1).

Calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{ON}_2$	= 386,60	C% 77,66	H% 10,95	N% 7,25
tr.		77,43	10,78	7,44

I.R. : NHAc à 3260cm^{-1} et 3080cm^{-1} et à 1640 et 1558cm^{-1} , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2780cm^{-1} .

SM : $\text{M}^+ = 386$, M-15, pic de base à m/e 84.

RMN : $\underline{s}$, 0,74 (CH_3 -18), $\underline{s}$, 0,98 (CH_3 -19), $\underline{d}$, $J=6,5\text{Hz}$, 1,16 (CH_3 -21), $\underline{s}$, 1,95 ($-\text{COCH}_3$), $\underline{s}$, 2,30 (N-CH_3 , 6 protons), $\underline{m}$, 5,35 (H-6), $\underline{m}$, 5,57 (NH-CO).

Irehdiamine F, 35

- N-carboéthoxy irehamine : Préparée par cathylation selon la technique habituelle de 3,8g d'irehamine, méthylamino-20 α hydroxy-3 β prégnène-5 (¹⁶). Le produit cristallise dans l'acétone, F $169-170^\circ$, $[\alpha]_D - 62^\circ$.

SM : $\text{M}^+ = 403$, $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$

RMN : $\underline{s}$, 0,76 (CH_3 -18), $\underline{s}$, 1,00 (CH_3 -19), $\underline{d}$, $J=6,5\text{Hz}$, 1,13 (CH_3 -21), $\underline{t}$, $J=7\text{Hz}$, 1,25 et $\underline{q}$, $J=7,5\text{Hz}$, 4,50 (éthoxyle), $\underline{s}$, 2,71 (N-CH_3), $\underline{m}$, 5,25 (H-6).

- N-carboéthoxy méthylamino-20 α tosyloxy-3 β prégnène-5, 118 : Préparé par tosylation selon la technique habituelle de 3g du précédent. Le produit, pur en CCM (4,1g) est utilisé tel quel.

- Azidolyse de 118 : On dissout 4g de 118 dans 50ml d'une solution benzénique d'acide azothydrique. On ajoute 9ml d'éthérate de trifluorure de bore et agite pendant une nuit. La solution est lavée par de l'eau ammoniacale, puis à l'eau, séchée et évaporée à sec. Le résidu (2,98g) est chromatographié sur silice. Par élution avec du benzène, on recueille une fraction pure en CCM (963mg) qui est cristallisée dans l'acétone, N-carboéthoxy méthylamino-20 α azido-3 β prégnène-5, 119, F 146° , $[\alpha]_D - 25^\circ$.

SM : $\text{M}^+ = 428$, $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_4$, M-15, pic de base à m/e 131, pic à m/e 299.

I.R. : $\text{N}\equiv\text{N}$ à 2100cm^{-1} , N-N à 1250cm^{-1} .

- Amino-3 β diméthylamino-20 α prégnène-5, IDF, 35 : 685mg de l'azide 119 ont été réduits par LiAlH_4 dans le THF, selon la technique habituelle. Le produit se carbonatant est purifié sous forme de dichlorhydrate, $F > 300^\circ$. Les constantes de l'IDF base sont faites en préparant celle-ci extemporanément à partir du chlorhydrate, $[\alpha]_D - 35^\circ$.

SM : $M^+ = 344$, $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2$, M-15, pics à m/e 56 et 72 (pic de base).

RMN : s, 0,68 (CH_3 -18), s, 1,00 (CH_3 -19), d, $J=6,5\text{Hz}$, 0,87 (CH_3 -21), s, 2,17 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), m, 5,30 (H-6).

Irehdiamine G, 36

Le N-carboéthoxy amino-20 α diméthylamino-3 β prégnène-5, 120, est préparé par cathylation selon la technique habituelle de 2g d'IDE. Ce dérivé n'a pas été purifié plus avant, mais réduit directement par LiAlH_4 dans le THF en :

Diméthylamino-3 β méthylamino-20 α prégnène-5, 36, purifié par chromatographie sur alumine et cristallisé dans l'acétone, $F 115-116^\circ$, $[\alpha]_D - 41^\circ$.

Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2$	=	358,59	C%	80,38	H%	11,81	N%	7,81
tr.				80,56		11,93		7,60

I.R. : $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2860 et 2780 cm^{-1} .

RMN : s, 0,70 (CH_3 -18), s, 0,98 (CH_3 -19), d, $J=6,5\text{Hz}$, 1,08 (CH_3 -21), s, 2,31 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), s, 2,38 (N- CH_3), m, 5,35 (H-6).

Irehdiamine H, 37

L'irehdiamine H a été préparée à partir de la N-dicarboéthoxy irehdiamine C, 121, par réduction par LiAlH_4 dans le THF.

- N,N'-dicarboéthoxy irehdiamine C, 121 : Cathylation de l'IDC selon la technique habituelle en utilisant 2 moles 1/2 de chlorocarbonate d'éthyle. Cristallise dans l'acétone, $F 175-176^\circ$, $[\alpha]_D - 52^\circ$.

I.R. : $\nu \text{C=O}$ à 1690 cm^{-1} .

SM : $M^+ = 474$, $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2 = 474,66$, M-15, pics à m/e 401 (perte de carboéthoxy), 385 (pic de base), 282, 130, 72 et 58.

RMN : s, 0,75 (CH_3 -18), s, 0,98 (CH_3 -19), d, $J=6,5\text{Hz}$, 1,12 (CH_3 -21), 2t, $J=7\text{Hz}$, 1,22 et 1,23 et 2q, $J=7\text{Hz}$, 4,10 et 4,11 (2éthoxyes), s, 2,70 (N- CH_3), m, 5,34 (H-6).

- Méthylamino-3 β diméthylamino-20 α prégnène-5, 37 : Réduction de 121 par LiAlH_4 dans le THF ; recristallisation dans l'acétone, $F 156^\circ$, $[\alpha]_D - 45^\circ$.

SM : $M^+ = 358$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2$), M-15, ions à m/e 72 (pic de base), 70 (NHCH_3 en 3).

RMN : s, 0,68 (CH_3 -18), s, 1,00 (CH_3 -19), d, $J=6,5\text{Hz}$, 0,88 (CH_3 -21), s, 2,17 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), s, 2,44 (N CH_3), m, 5,36 (H-6).

Solvant	Fractions	Poids	
Cyclohexane	1- 9	25mg	prégnatriène-3, 5, 17 <u>cis</u> -
	10- 11	41mg	mélange
	12-24	389mg	azido-3 α prégnadiène-5, 17 <u>cis</u>
	25-30	72mg	diazido-3 α , 20 α prégnène-5, <u>123</u>
Cyclohexane/benzène 95/5	31-97	778mg	<u>123</u>

- Diazido-3 α ,20 α prégnène-5, 123 : Recristallisation dans l'acétone des fractions 25-97, F 116°, $[\alpha]_D + 9,4^\circ$.

Calculé pour C ₂₁ H ₃₂ N ₆	C% 68,44	H% 8,75	N% 22,81
tr.	68,40	8,83	22,87

I.R. : N $\equiv$ N à 2100cm⁻¹, N-N à 1250cm⁻¹.

RMN : s, 0,70 (CH₃-18), s, 1,01 (CH₃-19), d, J=6,5Hz, 1,33 (CH₃-21), m, 3,33, (H-20 β), m étroit, 3,88 (H-3 β), m, 5,4 (H-6).

- Diamino-3 α ,20 α prégnène-5, 124 : Réduction de 270mg de 123 par LiAlH₄ dans l'éther à la température du laboratoire. Le produit (227mg) est recristallisé dans l'éther, F 151°, $[\alpha]_D - 70^\circ$.

Calculé pour C ₂₁ H ₃₆ N ₂	C% 79,68	H% 11,46	N% 8,85
tr	79,72	11,51	8,78

RMN : s, 0,59 (CH₃-18), s, 1,00 (CH₃-19), d, J=6,5Hz, 1,12 (CH₃-21), m étroit, 3,16 (H-3 β), m, 5,36 (H-6).

Epi-3 irehdiamine I, 40

200mg de 124 sont dissous dans un mélange de 3ml de formaldéhyde à 40% et de 3ml d'acide formique. On porte au bain-marie pendant 3 h. Après dilution, alcalinisation et extraction par du chlorure de méthylène, on obtient 180mg d'épi-3 IDI recristallisée dans l'acétone, F 149°, $[\alpha]_D - 42^\circ$.

Calculé pour C ₂₅ H ₄₄ N ₂	C% 80,58	H% 11,90	N% 7,52
tr.	80,55	11,68	7,26

RMN : s, 0,67 (CH₃-18), s, 1,02 (CH₃-19), d, J=6,5Hz, 0,87 (CH₃-21), 2s, 2,16 et 2,21 (2 N(CH₃)₂), m, 5,36 (H-6).

Epi-3 irehdiamine F, 39

On prépare le tosyloxy-3 β diméthylamino-20 α prégnène-5, selon la technique habituelle de tosylation, à partir de 800mg d'irehine (¹⁶). Le tosylate (1g) est dissous dans 35ml d'hexamétopol auquel on ajoute 1g d'azoture de sodium et maintient 3 h. avec agitation à 90°. Après extraction habituelle, on obtient 983g d'azido-3 α diméthylamino-20 α prégnène-5, 126, qui est recristallisé dans l'acétone, F 154°, $[\alpha]_D - 1^\circ$.

I.R. : N $\equiv$ N à 2100cm⁻¹.

RMN : s, 0,68 (CH₃-18), s, 1,01 (CH₃-19), d, J=6,5Hz, 0,89 (CH₃-21), s, 2,20 (N(CH₃)₂), m, 3,89 (H-3 β), m, 5,35 (H-6).

On réduit 490mg de 126 par LiAlH₄ (400mg dans l'éther à la température du laboratoire). Après extraction habituelle, le produit est obtenu cristallisé sous forme

de chlorhydrate dans le méthanol, dichlorhydrate d'épi-3 IDF, $F > 300^\circ$, $[\alpha]_D - 34^\circ$ (MeOH). La base se carbonatant rapidement, on la prépare extemporanément pour effectuer ses constantes :

SM : $M^+ = 344$ ($C_{23}H_{40}N_2$), pics à m/e 72 (pic de base) et 56.

RMN : s, 0,67 (CH_3 -18), s, 1,01 (CH_3 -19), d, $J=6,5\text{Hz}$, 0,87 (CH_3 -21), s, 2,17 ($N(CH_3)_2$), m, 3,15 (H-3 β), m, 5,35 (H-6).

N et N,N'-acétyl irehdiamines

L'acétylation des irehdiamines a été réalisée en traitant la base, en solution dans le méthanol par 1,1 équivalent d'anhydride acétique. Le réactif est ajouté goutte à goutte, la solution s'échauffe. On laisse revenir à la température du laboratoire, évapore à sec et cristallise dans l'acétone (voir tableau VI, constantes physiques, p. 70).

INSAPONIFIABLE DE L'HUILE DES GRAINES DE F. LATIFOLIA

Les solutions pétroléiques, réservées après dégraissage des graines de F. latifolia, sont distillées au bain-marie et laissent un résidu huileux (environ 500ml). On traite cette huile par une solution de 350ml de lessive de soude dans 2 l. d'éthanol à 95° , à l'ébullition pendant 4 h.

On concentre à 1,5 l. et dilue avec 8 l. d'eau distillée et, après refroidissement, on extrait par du chlorure de méthylène (3 x 1 l. + 3 x 500ml). Il se fait des émulsions très lentes à décanter. Les solutions organiques sont lavées avec de l'eau salée, puis avec de l'eau, séchées sur sulfate neutre de sodium anhydre, filtrées et évaporées à sec sous vide. On obtient un résidu d'insaponifiable pesant 11,7g (environ 1%).

Cet insaponifiable a été décrit au chapitre IV et a été examiné en CCM et CPG. La première chromatographie est décrite plus haut (tableau V) :

- par cristallisation des fractions 10-11 (224mg) dans le méthanol, on obtient 80mg de cycloarténol, $F\ 92^\circ$, $[\alpha]_D + 48^\circ$; SM et RMN (chapitre IV).
- les fractions 12-13 (390mg), constituées par un mélange de cycloarténol, de nor-31 lanostérol et d'un troisième produit sont chromatographiées sur 12g de silice. On élue par fractions de 10ml.

Solvant	Fractions	Poids	
Benzène	1-13	110mg	cycloarténol, <u>127</u>
	14-17	40mg	nor-31 lanostérol + <u>127</u> + <u>131</u>
Benzène/éther 9/1	18-30	120mg	<u>128</u> + déhydro-24 lophénol, <u>131</u>
5/5	31-40	30mg	<u>128</u> + <u>131</u>
Ether	41-60	70mg	<u>128</u> + <u>131</u>

	SM	F	[α] _D	RMN						CH ₃ -N 3 β	NCOCH ₃ 20 α	CH ₃ -N 20 α
				CH ₃ 18	CH ₃ 19	CH ₃ 21	NCOCH ₃ 3 β	NCOCH ₃ 20 α	CH ₃ -N 3 β			
Diacétylirehdiamine A C ₂₅ H ₄₀ O ₂ N ₂	400 (+2)	270	-49°	s 1,00	d 1,14	s 1,91	s 1,93					
Diacétylirehdiamine B C ₂₆ H ₄₂ O ₂ N ₂	414 (+2)	245°	-48°	s 0,75	s 1,00	d 1,16	s 2,09	s 1,94	s 2,88			
Diacétylirehdiamine C C ₂₆ H ₄₂ O ₂ N ₂	414 (+2)	280°	-47°	0,76 s 0,78 rotamères	s 1,00	1,11 d 1,20 rotamères	s 1,95	2,03 s 2,13 rotamères			2,75 s 2,80 rotamères	
Diacétylirehdiamine D C ₂₇ H ₄₄ O ₂ N ₂	428	245°	-62°	0,77 s 0,79 rotamères	s 1,02	1,06 d 1,18 rotamères	s 2,08	2,03 s 2,11 rotamères	s 2,86		2,75 s 2,79 rotamères	
Acétylirehdiamine E C ₂₅ H ₄₂ ON ₂	386	249°	-41°	s 0,74	s 0,98	d 1,16		s 1,95	s 2,30			
Acétylirehdiamine F C ₂₅ H ₄₂ ON ₂	386	270°	-49°	s 0,67	s 1,00	d 0,87	s 1,95					s 2,16
Acétylirehdiamine G C ₂₆ H ₄₄ ON ₂	398	212°	-68°	0,76 s 0,79 rotamères	s 1,00	1,09 d 1,21 rotamères		2,03 s 2,13 rotamères	s 2,31		2,75 s 2,79 rotamères	
Acétylirehdiamine H C ₂₆ H ₄₄ ON ₂	398	218°	-38°	s 0,68	s 1,01	d 0,87	s 2,09		s 2,86			s 2,18

TABLEAU VI

Il n'a pas été possible de séparer le déhydro-24 lophénol à l'état pur. Les fractions 18-30 renferment des proportions à peu près égales de 128 et de 131, 131 étant identifié par CPG par son $^{CAT}d_R = 0,74$, ainsi que par l'examen du spectre de RMN de la fraction 38. Les constantes indiquées au chapitre IV ont été faites à l'aide d'un échantillon pur isolé de l'insaponifiable des graines de F. elastica.

Les fractions 16-17 (400mg) sont pures en CCM et CPG. Par cristallisation dans l'acétone, on obtient 320mg de nor-31 lanostérol, 128, F 110°, $[\alpha]_D + 60^\circ$.

Calculé pour $C_{29}H_{48}O$	= 412,67	C% 84,40	H% 11,72	O% 3,88
tr.		84,21	11,48	4,12

Les spectres de masse et de RMN sont décrits au chapitre IV.

O-acétyl nor-31 lanostérol : On dissout 310mg de 128 dans 2ml de pyridine anhydre et 2ml d'anhydride acétique. Après 1 h. au bain-marie bouillant, on évapore à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans un mélange de MeOH/ CH_2Cl_2 , F 100°, $[\alpha]_D + 60^\circ$.

Calculé pour $C_{31}H_{50}O_2$	= 454,71	C% 81,88	H% 11,08	O% 7,04
tr.		81,44	11,33	6,94

SM : $M^+ = 454$, M-15, pics à m/e 394, 379, 287, 227.

RMN : 3s, 0,70, 0,90, 1,00 (CH_3 -14, -18, -19), 2d, 0,88, J= 6 et 0,95, J= 6,5 (CH_3 -21 et 30), 2s dédoubl. 1,62, 1,70 (CH_3 -26 et 27), s, 2,06 (CH_3 -CO), m, 4,35 (H-3 α), m, 5,10 (H-24).

- Nor-31 lanosténone-3, 129 : On dissout 95mg de 128 dans 30ml d'acétone. La solution est refroidie par de la glace et l'on ajoute goutte à goutte 0,2ml du réactif oxydant (CrO_3 26,73g, SO_4H_2 23ml, H_2O 100ml) dilué dans 5ml d'acétone. Après 10mn d'agitation, on ajoute 100ml d'une solution à 10% d'acétate de sodium et extrait par de l'éther. L'éther est lavé avec de l'eau bicarbonatée, puis de l'eau, séché et évaporé à sec sous vide. Le résidu (85mg) donne, par cristallisation dans le méthanol, 40mg de nor-31 lanosténone, F 75-76°, $[\alpha]_D + 50^\circ 8$.

DC : $\Delta \epsilon + 0,90$ à 290nm, courbe dichroïque identique à celle de la méthyl-4 α zymos-térone (89).

I.R. : $\nu C=O$ à $1718cm^{-1}$.

Calculé pour $C_{29}H_{46}O$	= 410,66	C% 84,81	H% 11,29	O% 3,90
tr.		84,69	11,34	3,65

SM : $M^+ = 410$, M-15, pics à m/e 297, 243 (pic de base), 257, 231, 109, 95 et 81.

RMN : 3s, 0,76, 0,89, 1,20 (CH_3 18, 14, 19) ; 2d, 0,91 (J=6), 1,05 (J=6,5) (CH_3 21 et 30) ; 2s dédoubl. 1,61, 1,71 (CH_3 26 et 27) ; m 5,10 (H-24).

- Réduction de la nor-31 lanosténone : 24mg de 129 sont dissous dans 4ml de méthanol. On ajoute lentement 24mg de borohydrure de sodium. Après 3h. d'agitation, on dilue avec de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène 20mg de produit dont la CCM indique la présence de deux dérivés. Ceux-ci sont séparés par chromatographie sur plaque de silice Merck. On opère en double migration avec le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1. La silice est épuisée par le mélange chloroforme/MeOH 2/1. La tache la plus polaire donne 8mg de produit cristallisant dans l'acétone et identique au nor-31 lanostérol, 128, F 109° (SM et RMN identiques). Le produit le moins polaire (6mg) correspond à l'épi-3 nor-31 lanostérol, 130, F 109°.

SM : $M^+ = 412$ ($C_{29}H_{48}O$), pics à m/e 397, 149, 109 (pic de base), 285 et 205, 69 et 55.

RMN : $\underline{3s}$, 0,70, 0,88 et 0,93 (CH_3 -14, 18 et 19), $\underline{2s}$ dédoublés, 1,61, 1,68 (CH_3 -26 et 27), m, étroit à 3,75 (H-3 β), m, 5,10 (H-24).

Les fractions 22-27 (1,97g), bien qu'unitache en CCM, sont constituées par le mélange de deux produits. On chromatographie sur silice imprégnée de nitrate d'argent : 1,3g sur 160g de silice, élution par fractions de 10ml.

Solvant	Fractions	Poids	
Cyclohexane	1- 38	8mg	
Cyclohexane/benzène 5%	39- 50	3mg	
10%	51- 60	0mg	
50%	61-80	4mg	
Benzène	81-110	8mg	
Benzène/CH ₂ Cl ₂ 25%	111-145	14mg	
	146-148	4mg	
50%	149-208	100mg	}
CH ₂ Cl ₂	209-219	95mg	
Ether/MeOH 5%	220-221	0mg	}
	222	143mg	
	223	567mg	
	224	16mg	
	225-230	12mg	

β-sitostérol, 133

Desmostérol, 132

Les fractions 149-219 (195mg) donnent, par cristallisation dans le MeOH, 135mg de β -sitostérol, 133, F 131, $[\alpha]_D + 40^\circ$, identique à un échantillon de référence.

Calculé pour $C_{29}H_{50}O$	= 414,69	C% 83,99	H% 12,15	O% 3,86
tr.		84,03	11,89	3,96

Les fractions 222-224 (726mg) donnent, après 3 recristallisations dans le méthanol, 354mg de desmostérol, 132, F 118°, $[\alpha]_D$ - 40°, identique (SM et RMN) à un échantillon du produit extrait des graines de F. elastica, F 121°, $[\alpha]_D$ - 41°.

INSAPONIFIABLE DE L'HUILE DES GRAINES DE L'HOLARRHENA FLORIBUNDA

L'extrait pétroléique de dégraissage de 950g de graines de H. floribunda donne, après évaporation du solvant, 250g d'une huile fluide. Cette huile a été traitée à l'ébullition à reflux pendant 4 h. par un mélange de 2 l. d'éthanol et de 200g de soude dissoute dans 200ml d'eau. Après refroidissement, la solution est concentrée sous vide à 1 l. On dilue avec 6 l. d'eau et extrait par de l'éther. L'éther, lavé, séché et évaporé à sec, laisse un insaponifiable pesant 10,64g (Rdt 1,1%). L'insaponifiable est chromatographié sur 400g de gel de silice (Kieselgel Merck 0,05, 0,20mm). On élue par fractions de 100ml, chaque fraction étant analysée en CCM sur silice imprégnée de nitrate d'argent, en CPG et par spectrométrie de masse et de RMN. Les produits sont identifiés par comparaison avec ceux isolés de F. latifolia.

Solvant	Fractions	Poids	
Benzène	1- 6	0,53g	produits peu polaires (squalène)
Benzène/CH ₂ Cl ₂ 8/2	7- 9	0,73g	cycloarténol (méthanol), <u>127</u>
	10	0,44g	nor-31 lanostérol (méthanol), <u>128</u>
	11-15	1,75g	<u>128</u> + déhydro-24 lophénol, <u>131</u>
	16-18	1,52g	<u>128</u> + <u>131</u> + desmostérol, <u>132</u>
	19-21	1,63g	<u>132</u> (méthanol)
	5/5 22-30	2,98g	<u>132</u>

Par cristallisations dans le méthanol, on a obtenu le cycloarténol, 127, le nor-31 lanostérol, 128, et le desmostérol, 132. Le déhydro-24 lophénol a été mis en évidence par CPG dans les fractions 11-15.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 F. PERCHERON, "Contribution à l'étude des alcaloïdes des Voacanga", Thèse Dr. ès Sciences, Paris 1958.
- 2 Q. KHUONG-HUU, "Alcaloïdes stéroïdes des Funtumia - Dérivés naturels et de synthèse dans la série du prégnane-5 α ", Thèse Dr. ès Sciences, Paris 1960.
- 3 A. CAVE, "Etude chimique de nouveaux alcaloïdes extraits des feuilles de l'Holarrhena floribunda (Apocynacées)", Thèse Dr. ès Sciences, Paris 1962.
- 4 P. LONGEVIALLE, "Etude chimique des alcaloïdes extraits des feuilles de l'Holarrhena antidysenterica (L.) Wall. - Synthèses et propriétés de quelques β -amino alcools stéroïdiques", Thèse Dr. ès Sciences, Paris 1965.
- 5 F. KHUONG-HUU-LAINE, "Alcaloïdes du Malouetia bequaertiana E. Woodson (Apocynacées) - Isolement et détermination des structures", Thèse Dr. ès Sciences, Paris 1962.
- 6 R. GOUTAREL, "Alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées", Hermann, Paris Ed., 1964.
- 7 Phytochimie et Plantes Médicinales des Terres du Pacifique - Centre National de la Recherche Scientifique Ed., 1966.
- 8 M.-M. JANOT, R. GOUTAREL et Q. KHUONG-HUU, C. R. Acad. Sci., 1960, 250, 2445.
- 9 M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1958, 246, 3076.
- 10 M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1959, 248, 982.
- 11 M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1962, 254, 1326.
- 12 Q. KHUONG-HUU, J. YASSI et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1963, p. 2486 ; 1964, p. 787.
- 13 M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1963, p. 594.

- 14 M.-M. JANOT, M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1963, p. 1977.
- 15 H. HENTCHOYA, Thèse Dr. 3ème cycle, Orsay 1970.
- 16 M. TRUONG-HO, X. MONSEUR, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1963, p. 2332.
- 17 J. YASSI, Dr. ès Sciences (Université), Orsay 1965.
- 18 Q. KHUONG-HUU, J. YASSI, C. MONNERET et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim. 1965, p. 1831.
- 19 Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, J. YASSI et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim. 1964, p. 2169.
- 20 M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, I. KABORE, J. HILDESHEIM, S.D. GERO et R. GOUTAREL, Tetrahedron, 1970, 26, 1695.
- 21 Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, I. KABORE, P. CHOAY, J. TEKAM et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1971,
- 22 M.-M. JANOT, X. MONSEUR, C. CONREUR et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1962, p. 285.
- 23 M.-M. JANOT, P. DEVISSAGUET, Q. KHUONG-HUU, J. PARELLO, N.G. BISSET et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1968, 266C, 388.
- 24 M.-M. JANOT, M. LEBOEUF, A. CAVE, R.O.B. WIJESEKERA et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1968, 267C, 1050.
- 25 F.L. PYMAN, J. chem. Soc., 1919, p. 163.
- 26 L. PLANCHON "Plantes fournies à la Matière Médicale par la famille des Apocynacées", Montpellier 1894.
- 27 R. HAINES, Trans. Med. Soc. Bombay, 1858, 4, 28.
- 28 R. HAINES, Pharm. J., 1865, 6, 432.
- 29 S. SIDDIQUI et P.P. PILLAY, J. indian Chem. Soc., 1932, 9, 553.
- 30 S. SIDDIQUI et P.P. PILLAY, J. indian Chem. Soc., 1933, 10, 673.
- 31 S. SIDDIQUI, S.C. MISRA et V. SHARMA, J. Sc. Ind. Res., 1945, 3, 555.
- 32 R. TSCHESCHE et P. OTTO, Chem. Ber., 1962, 95, 1144.
- 33 S. SIDDIQUI et R.H. SIDDIQUI, Proc. Indian Acad. Sci., 1936, 3A, 249.
- 34 R. TSCHESCHE et H. OCKENFELS, Chem. Ber., 1964, 97, 2316.
- 35 A. BERTHO, G. von SCHUCKMANN et W. SCHONBERGER, Chem. Ber., 1933, 66, 786.
- 36 A. BERTHO, Archiv. Pharm. Berlin, 1939, 277, 237.
- 37 R. TSCHESCHE et K. WIENCZ, Chem. Ber., 1958, 91, 1504.
- 38 L. LABLER et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 2345.
- 39 S. SIDDIQUI, J. Indian Chem. Soc., 1934, 11, 283.
- 40 L. LABLER et V. CERNY, Chem. Listy, 1957, 51, 2344.
- 41 R.J. IRANI, Curr. Sci., 1946, 15, 106 et 229.
- 42 M.-M. JANOT, P. LONGEVIALLE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2138.

- 43 K. POLSTORFF et P. SHIRMER, Chem. Ber., 1886, 19, 78.
- 44 K. POLSTORFF, Chem. Ber., 1886, 19, 1682.
- 45 A. SCHMIT, Thèse Dr. Pharmacie, Paris 1950.
- 46 M.-M. JANOT, P. DEVISSAGUET, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Ann. pharm. fr., 1967, 25, 733.
- 47 R. PARIS, Bull. Sc. Pharm., 1938, 45, 543.
- 48 R. PARIS, Bull. Sc. Pharm., 1942, 49, 33.
- 49 H. ROSTOCK et E. SEEBECK, Helv. chim. Acta, 1958, 41, 11.
- 50 M.-M. JANOT, A. CAVE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1959, p. 896.
- 51 M.-M. JANOT, A. CAVE et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1960, 251, 559.
- 52 M. LEBŒUF, A. CAVE et R. GOUTAREL, Ann. pharm. fr., 1969, 27, 217.
- 53 V.P. BHAVANADAN et G.P. WANNIGAMA, J. chem. Soc., 1960, p. 2368.
- 54 Phana DOUK, Thèse Dr. Pharmacie, Paris 1966.
- 55 N. WATTIEZ et F. STERNON, J. pharm. Belge, 1931, 13, 139.
- 56 R. TSCHESCHE, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1219.
- 57 V. CERNY, L. DOLEJS et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Comm., 1964, 29, 1591.
- 58 L. LABLER et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 2345.
- 59 R. TSCHESCHE, W. MEISE et G. SNATZKE, Tetrahedron Letters, 1964, p. 1659.
- 60 S. NELLE, G. CHARLES, A. CAVE et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1970, 271C, 153.
- 61 Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, I. KABORE, P. CHOAY, J.M. TEKAM et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1971,
- 62 W. ESCHWEILER, Ber., 1905, 38, 880.
- 63 R. TSCHESCHE et K. WIENCZ, Ber., 1958, 91, 1504.
- 64 M.-M. JANOT, F.X. JARREAU, M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1964, 258, 2089.
- 65 H. FAVRE, R.D. HAWORTH, J. McKENNA, R.G. POWELL et G.H. WHITFIELD, J. chem. Soc., 1963, p. 1115.
- 66 R.D. HAWORTH, J. McKENNA et N. SINGH, J. chem. Soc., 1949, p. 831.
- 67 C. CONREUR, M. LEBŒUF, A. CAVE et R. GOUTAREL, Ann. pharm. fr., 1970, 28, 649.
- 68 H.R. MAHLER, R. GOUTAREL, Q. KHUONG-HUU et M. TRUONG-HO, Biochem., 1966, 5, 2177.
- 69 H.R. MAHLER, G. GREEN, R. GOUTAREL et Q. KHUONG-HUU, Biochem., 1968, 7, 1568.
- 70 H.R. MAHLER et M.B. BAYLOR, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1967, 58, 256.
- 71 S. SILVER et R. LEVINE, J. Bacteriol., 1968, 96, 338.
- 72 S. SILVER et E. LEVINE, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1968, 31, 743.
- 73 P. LONGEVIALLE et L. DIATTA, Org. Mass Spectrometry, 1970, 3, 803.

- 74 R. GOUTAREL, H.R. MAHLER, G. GREEN, Q. KHUONG-HUU, A. CAVE, C. CONREUR, F.X. JARREAU et J. HANNART, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 4575.
- 75 D.H.R. BARTON et L.R. MORGAN Jr., *J. chem. Soc.*, 1962, p. 622.
- 76 R. GOUTAREL, A. CAVE et M. LEBŒUF, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 646.
- 77 F.X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1861.
- 78 A. CAVE, Thèse Dr. ès Sciences, Paris 1962.
- 79 F.X. JARREAU, Thèse Dr. ès Sciences, Paris 1965.
- 80 M. LEBŒUF, A. CAVE et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 2100.
- 81 H. LEE et M.E. WOLFF, *J. org. Chem.*, 1967, 32, 192.
- 82 M. LEBŒUF, A. CAVE et R. GOUTAREL, *C. R. Acad. Sci.*, 1967, 264C, 1090.
- 83 F.X. JARREAU, C. MONNERET, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2155.
- 84 D.K. PATEL, V. PETROW et I.A. STUART-WEBB (Mrs), *J. chem. Soc.*, 1957, p. 665.
- 85 R. GOUTAREL, C. CONREUR, L. DJAKOURE, M. LEBŒUF et A. CAVE, *Tetrahedron*, 1968, 24, 7013.
- 86 L. DJAKOURE, Thèse Dr. 3ème cycle, Orsay 1969.
- 87 G. OURISSON, P. CRABBE et O.R. RODIG, "Tetracyclic Triterpenes", Ed. Hermann, Paris 1964.
- 88 H.H. REES, L.J. GOAD et T.W. GOODWIN, *Phytochem.*, 1968, 7, 1875.
- 89 G. POINSINET et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 3682.
- 90 R. VOIGT et P. ZIER, *Pharmazie*, 1970, 25, 272.
- 91 G.F. GIBBONS, L.J. GOAD, T.W. GOODWIN, *Phytochem.*, 1967, 6, 677.
- 92 P. BENVENISTE, L. HIRTH et G. OURISSON, *Phytochem.*, 1966, 5, 45.
- 93 J.D. EHRHARDT, L. HIRTH et G. OURISSON, *C. R. Acad. Sci.*, 1965, 260, 5931.
- 94 J.D. EHRHARDT, L. HIRTH et G. OURISSON, *Phytochem.*, 1967, 6, 815.
- 95 L.J. GOAD et T.W. GOODWIN, *Biochem. J.*, 1966, 99, 735.
- 96 G. POINSINET et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 3682.
- 97 T. REICHSTEIN, *Naturwiss.*, 1967, 54, 53.
- 98 M. PICHON, *Mem. Mus. Hist. Nat. Paris*, n.s. série B, Bot., 1950, 1, 145.
- 99 M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU, F. LAINE et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.* 1962, p. 111.
- 100 D.K. PATEL, V. PETROW et I.A. STUART-WEBB (Mrs), *J. chem. Soc.*, 1957, p. 665.

